

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Influencia de los factores polares sobre la cinética y la
estereoquímica de las reacciones de adición nucleofila a
compuestos carbonílicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Odón Arjona Loraque

DIRECTOR:

Rafael Pérez Á. Ossorio

Madrid, 2015

Odón Arjona Loraque

TP
1982
027



X-53-044133-X

INFLUENCIA DE LOS FACTORES POLARES SOBRE LA CINÉTICA
Y LA ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE ADICIÓN NUCLEOFÍLICA
A COMPUESTOS CARBONÍLICOS

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

© Odón Arjona Loraque
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-36665-1981

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

INFLUENCIA DE LOS FACTORES POLARES SOBRE LA
CINETICA Y LA ESTEREOQUIMICA DE LAS REACCIONES
DE ADICION NUCLEOFILA A COMPUESTOS CARBONILICOS

MEMORIA que para optar al GRADO de DOCTOR
en CIENCIAS QUIMICAS presenta

D. ODON ARJONA LORAQUE

DIRECTOR: DR. D. RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO

MADRID 1981

//'

El presente trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. D. RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO, a quien deseo expresar mi mas profundo agradecimiento, que hago extensivo a la Dra. Doña MARIA LUZ QUIROGA FEIJOO y al Dr. D. ALFREDO PEREZ RUBALCABA, por su continuo asesoramiento y ayuda.

Así mismo, quiero agradecer al Dr. D. JOSE LUIS SOTO CAMARA su acogida en el Departamento y al Dr. D. CARLOS ALVAREZ-IBARRA su interés y colaboración.

Por último, mi agradecimiento a los compañeros del grupo de Inducción Asimétrica por su valiosa ayuda, así como a todos los que, de una u otra forma, han hecho posible la realización de este trabajo.

INDICE

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION -----	1
1. SOBRE EL MECANISMO DE LAS REACCIONES DE ADICION DE HIDRUIROS METALICOS COMPLEJOS Y COMPUESTOS OR- GANOMETALICOS A COMPUESTOS CARBONILICOS-----	9
1.1. Criterios cinéticos en el mecanismo de adición de hidruros metálicos complejos a compuestos carbonílicos. -----	11
1.1.1. Orden de reacción. -----	11
1.1.2. Catálisis electrófila.-----	16
1.1.3. Parámetros termodinámicos del estado de transición.-----	20
1.1.4. Efectos cinéticos del cambio isotópico.--	21
1.1.5. Correlaciones lineales de energía libre.-	22
1.2. Criterios cinéticos en el mecanismo de las reacciones de adición de compuestos organo- metalicos a compuestos carbonílicos.-----	25
1.2.1. Compuestos organomagnésicos.-----	25
1.2.1.1. Naturaleza de la especie reactiva.-	25
1.2.1.2. Mecanismo de reacción.-----	27
1.2.2. Compuestos organolíticos.-----	35
1.2.2.1. Naturaleza de la especie reactiva y mecanismo de reacción.-----	35

	Página
2. ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES DE ADICION DE HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS Y COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS A COMPUESTOS CARBONÍLICOS.-----	37
2.1. Introducción.-----	37
2.2. Inducción asimétrica en sistemas acíclicos α -quirales.-----	41
2.3. Modelos teóricos para el análisis de la Inducción Asimétrica.-----	45
a) Modelo de cadena abierta de Cram.-----	45
b) Modelo de Karabatsos.-----	47
c) Modelo de García Martínez y Pérez-Ossorio.--	48
d) Modelo de Fernández González y Pérez-Ossorio.	49
e) Modelo de Felkin.-----	51
2.4. Insuficiencia de los efectos estereodiferenciadores de origen estérico en el análisis de la Inducción Asimétrica.-----	55
2.5. Los efectos polares en el análisis de la Inducción Asimétrica.-----	59
a) Modelo cíclico de Cram y modelo dipolar de Conforth.-----	59
b) Teorías basadas en la simetría orbital y distorsión de la densidad electrónica alrededor del grupo carbonilo.-----	60
3. RESULTADOS Y DISCUSION.-----	71
3.1. UNA CORRELACION DE HAMMETT EN LA REDUCCION CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONAS.-----	71

	Página
3.1.1. Planteamientos.-----	71
3.1.2. El efecto polar de los sustituyentes sobre el curso estereoquímico de la reducción con LiAlH_4 de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona.-----	73
3.1.3. El efecto polar de los sustituyentes sobre la reactividad de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona con LiAlH_4 en Et_2O , a 30°C .-----	74
3.2. INDUCCION ASIMETRICA EN LAS REACCIONES DE <u>CONDENSACION</u> DE COMPUESTOS ORGANOMETALICOS CON 3-ARIL-2-BUTANONA Y 2-ARILPROPANAL.-----	79
3.2.1. Inducción asimétrica en las reacciones de condensación de bromuro de metil y fenil-magnesio con 3-fenil-2-butanona y 2-fenilpropanal.-----	79
3.2.1.1. El control estérico de la Inducción Asimétrica.-----	82
3.2.1.2. El control polar y/u orbitalario de la Inducción Asimétrica.-----	88
3.2.2. Efectos estereodiferenciadores en las reacciones de condensación de 3-aril-2-butanonas y aldehidos 2-arilpropiónicos con compuestos organometálicos.-----	89
3.2.2.1. Efectos estereoelectrónicos y estereoselectividad.-----	89
3.2.2.2. Efecto de la naturaleza del metal sobre la estereoselectividad.-----	94
3.2.2.3. Efecto de la naturaleza de la especie reactiva en el equilibrio de Schlenck sobre la estereoselectividad.-----	97

	Página
3.3. VERIFICACION DE LAS HIPOTESIS.-----	100
3.3.1. Síntesis altamente estereoselectiva de <u>SS</u> , <u>RR</u> -2,3-difenil-2-butanol.-----	103
3.3.2. Síntesis altamente estereoselectiva de <u>SS</u> , <u>RR</u> y <u>SR</u> , <u>RS</u> -2,3,4-trifenil-3-metil-2-buta- nol.-----	107
BIBLIOGRAFIA.-----	111
PARTE EXPERIMENTAL.-----	119
I. REDUCCION DE COMPUESTOS CARBONILICOS CON TETRAHIDRU- ROALUMINATO DE LITIO.-----	121
1. SINTESIS DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONAS.-----	121
1.1. METODOS DE SINTESIS.-----	122
1.1.1. Formación de α -dimetilmercapto metilén deri- vados de cetonas.-----	122
1.1.2. Reacción de dimetilcuprato de litio con α - dimetilmercapto metilén derivados de ce- tonas.-----	123
1.2. PREPARACION DE 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.-----	129
1.2.1. Preparación de 1-fenil-2-metil-3,3-dimetil- mercapto-2-propen-1-ona.-----	129
1.2.2. Preparación de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-bu- tanona.-----	132

	Página
1.3. PREPARACION DE 1-PARA-METILFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.-----	134
1.3.1. Preparación de p-metilpropiofenona.-----	134
1.3.2. Preparación de 1-p-metilfenil-2-metil-3,3,-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.-----	136
1.3.3. Preparación de 1-p-metilfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.-----	138
1.4. PREPARACION DE 1-META-METILFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.-----	139
1.4.1. Preparación de m-metilpropiofenona.-----	139
1.4.2. Preparación de 1-m-metilfenil-2-metil-3,3,-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.-----	141
1.4.3. Preparación de 1-m-metilfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.-----	143
1.5. PREPARACION DE 1-META-FLUORFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.-----	144
1.5.1. Preparación de m-fluorbenzonitrilo.-----	144
1.5.2. Preparación de m-fluorpropiofenona.-----	147
1.5.3. Preparación de 1-m-fluorfenil-2-metil-3,3,-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.-----	148
1.5.4. Preparación de 1-m-fluorfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.-----	149
1.6. PREPARACION DE 1-PARA-FLUORFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.-----	150
1.6.1. Preparación de 1-p-fluorfenil-2-metil-3,3,-	

	Página
-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.-----	150
1.6.2. Preparación de 1-p-fluorfenil-2,3,3-trimetil- -1-butanona.-----	151
1.7. PREPARACION DE 1-META-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL- -1-BUTANONA.-----	153
1.7.1. Preparación de m-metoxipropiofenona.-----	153
1.7.2. Preparación de 1-m-metoxifenil-2-metil-3,3- -dimetilmercapto-2-propen-1-ona.-----	153
1.7.3. Preparación de 1-m-metoxifenil-2,3,3-trimetil -1-butanona.-----	155
1.8. PREPARACION DE 1-PARA-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL- -1-BUTANONA.-----	156
1.8.1. Preparación de 1-p-metoxifenil-2-metil-3,3- dimetilmercapto-2-propen-1-ona.-----	156
1.8.2. Preparación de 1-p-metoxifenil-2,3,3-trimetil -1-butanona.-----	159
1.9. PREPARACION DE 1-PARA-N,N,DIMETILAMINOFENIL-2,3,3- -TRIMETIL-1-BUTANONA.-----	162
1.9.1. Preparación de p-N,N,dimetilaminoacetofenona.-	162
1.9.2. Preparación de 1-p-N,N,dimetilaminofenil-2- -metil-3,3,-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.---	162
1.9.3. Preparación de 1-p-N,N,dimetilaminofenil- -2,3,3-trimetil-2-butanona.-----	164
1.10. PREPARACION DE 1-META-N,N,DIMETILAMINOFENIL-2,3,3- -TRIMETIL-1-BUTANONA.-----	166

-XIII-

Página

1.10.1. Preparación de m-N,N,dimetilaminopropio- fenona.-----	166
1.10.2. Preparación de 1-m-N,N,dimetilaminofenil -2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen- -1-ona.-----	166
1.10.3. Preparación de 1-m-N,N,dimetilaminofenil -2,3,3-trimetil-1-butanona.-----	168
2. REDUCCION CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO DE LOS SUSTRATOS CARBONILICOS.-----	169
2.1. Descripción del aparato para la preparación y do- sificación de la disolución de tetrahidruroalu- minato de litio en éter dietílico.-----	170
2.2. Método experimental para la preparación de la di- solución de tetrahidruroaluminato de litio y re- ducción de los sustratos carbonílicos.-----	172
2.2.1. Preparación de la disolución de LAH en éter dietílico.-----	172
2.2.2. Valoración de la disolución de LAH en éter dietílico.-----	174
2.2.2.1. Antecedentes bibliográficos.-----	174
2.2.2.2. Método experimental.-----	174
2.2.3. Reducción con LAH de los sustratos carbo- nílicos.-----	175
2.3. VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTE- REOMEROS.-----	183
2.3.1. Elección del procedimiento.-----	183

	Página
2.3.2. Descripción del método y resultados.-----	184
2.4. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS.-----	185
2.4.1. Introducción.-----	185
2.4.2. Análisis conformacional semicuantitativo de los diastereómeros <u>RR,SS</u> y <u>RS,SR</u> de 1-aril- -2,3,3-trimetil-1-butanol.-----	187
2.4.3. Asignación de configuraciones relativas.---	189
2.5. REDUCCIONES COMPETITIVAS.-----	191
2.5.1. Introducción.-----	191
2.5.2. Procedimiento general.-----	192
2.5.3. Valoración de las mezclas de reacción.-----	194
II. REACCIONES DE CONDENSACION DE COMPUESTOS ORGANO MAG- NESICOS Y ORGANO LITICOS CON COMPUESTOS CARBONILICOS.-	198
1. SINTESIS DE COMPUESTOS CARBONILICOS.-----	198
1.1. METODOS DE SINTESIS.-----	198
1.2. PREPARACION DE 3-FENIL-2-BUTANONA.-----	201
1.2.1. Preparación de 3-fenil-2-butanol.-----	201
1.2.2. Preparación de 3-fenil-2-butanona.-----	201
1.3. PREPARACION DE 1,2-DIFENIL-1-PROPANONA.-----	203
1.3.1. Preparación de 1,2-difenil-1-propanol.-----	203
1.3.2. Preparación de 1,2-difenil-1-propanona.-----	204

	Página
1.4. PREPARACION DE 3,4-DIFENIL-3-METIL-2-BUTANONA.-----	205
1.4.1. Preparación del ácido 2-fenilpropanóico.-----	205
1.4.2. Preparación del ácido 2,3-difenil-2-metil- propanóico.-----	206
1.4.3. Preparación de 3,4-difenil-3-metil-2-butano- na.-----	208
1.5. PREPARACION DE 1,2,3-TRIFENIL-2-METIL-1-PROPANONA.-	210
1.5.1. Preparación de 1,2,3-trifenil-2-metil-1-pro- panona.-----	210
1.6. PREPARACION DE 2-PARA-FLUORFENIL-PROPANAL-----	213
1.6.1. Preparación de 2-p-fluorfenil-2-metil-oxirano.	213
1.6.2. Preparación de 2-p-fluorfenil-propanal.-----	214
1.7. PREPARACION DE 2-PARA-CLOROFENIL-PROPANAL.-----	216
1.7.1. Preparación de 2-p-clorofenil-2-metil-oxirano.-	216
1.7.2. Preparación de 2-p-clorofenil-propanal.-----	217
1.8. PREPARACION DE 3-PARA-FLUORFENIL-2-BUTANONA.-----	218
1.8.1. Preparación de 3-p-fluorfenil-2-butanol.-----	218
1.8.2. Preparación de 3-p-fluorfenil-2-butanona.-----	219
1.9. PREPARACION DE 3-PARA-CLOROFENIL-2-BUTANONA.-----	220
1.9.1. Preparación de 3-p-clorofenil-2-butanol.-----	220
1.9.2. Preparación de 3-p-clorofenil-2-butanona.-----	221

	página
1.10. PREPARACION DE 3-PARÁ-METOXIFENIL-2-BUTANONA.-	222
1.10.1. Preparación de 2-p-metoxifenil-2-buta- nol.-----	222
1.10.2. Preparación de 2-p-metoxifenil-2-butenol.-	224
1.10.3. Preparación de 3-p-metoxifenil-2-buta- nol.-----	225
1.10.4. Preparación de 3-p-metoxifenil-2-buta- nona.-----	226
1.11. PREPARACION DE 3-METÁ-FLUORFENIL-2-BUTANONA.---	228
1.11.1. Preparación de 2-m-fluorfenil-2-butanol.-	228
1.11.2. Preparación de 2-m-fluorfenil-2-butenol.--	228
1.11.3. Preparación de 3-m-fluorfenil-2-butanol.-	229
1.11.4. Preparación de 3-m-fluorfenil-2-butanona.-	230
1.12. PREPARACION DE 3-METÁ-METILFENIL-2-BUTANONA.----	231
1.12.1. Preparación de 2-m-metilfenil-2-butanol.--	231
1.12.2. Preparación de 2-m-metilfenil-2-butenol.---	232
1.12.3. Preparación de 3-m-metilfenil-2-butanol.-	233
1.12.4. Preparación de 3-m-metilfenil-2-butanona.-	233
2. CONDENSACIONES DE LOS SUSTRATOS CARBONILICOS <u>11</u> a <u>22</u> CON COMPUESTOS ORGANOMAGNESICOS y ORGANOLITICOS.----	235
2.1. Descripción del aparato para la preparación y do- sificación de reactivos de Grignard.-----	237
2.2. Método experimental de formación de reactivos de Grignard y condensación de compuestos organome- tálicos.-----	239

	Página
2.2.1. Formación del reactivo de Grignard.-----	239
2.2.2. Valoración del reactivo de Grignard.-----	242
2.2.3. Condensación de los sustratos carboní- licos <u>11</u> a <u>22</u> con bromuro de fenilmag- nesio y bromuro de metilmagnesio.-----	244
2.2.4. Condensación de los sustratos carbonílicos <u>11</u> a <u>22</u> con fenil litio y metil litio.---	246
2.2.5. Condensación de 3-fenil-2-butanona con bromuros de arilmagnesio.-----	247
2.2.5.1. Preparación de los bromuros de arilmagnesio.-----	247
2.2.5.2. Condensación de 3-fenil-2-butano- nona con bromuro de arilmagnesio.-	249
2.2.6. Condensación de 3-fenil-2-butanona con difenilmagnesio.-----	249
2.2.6.1. Preparación de difenilmagnesio.---	250
2.2.6.2. Condensación de 3-fenil-2-butano- na con difenilmagnesio.-----	250
2.2.7. Condensación de 3-fenil-2-butanona con bromuro de fenilmagnesio en presencia de sales de Cu ^I y Fe ^{III} .-----	251
2.2.8. Características espectroscópicas y cromatográficas de las mezclas de carbinos diastereómeros (α + β).-----	252
3. VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOS DIASTEREOMEROS.-----	260
3.1. Elección del procedimiento.-----	260
3.2. Resultados.-----	260

	Página
4. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS.-----	265
4.1. Asignación de configuraciones relativas (<u>RR</u> , <u>SS</u>) y (<u>RS</u> , <u>SR</u>).-----	265
BIBLIOGRAFIA.-----	267
CONCLUSIONES.-----	271
COLECCION DE ESPECTROS.-----	277

INTRODUCCION

INTRODUCCION.

La inducción asimétrica observada en las reacciones de adición de compuestos organometálicos e hidruros metálicos complejos a sustratos carbonílicos, ha sido desde 1950, un testimonio estereoquímico valioso para el análisis teórico de estos procesos.

A pesar de la gran acumulación de datos que se han sucedido en este periodo, muy pocos resultan contrastables para fundamentar el estudio de las variables que intervienen en este tipo de reacciones. Quizá la mayor sistematización se haya conseguido en el campo de las modificaciones estructurales de los compuestos carbonílicos. Esta investigación ha sido mantenida por el desarrollo de modelos teóricos que basados en el control estérico de la aproximación del nucleófilo al grupo carbonilo eran capaces de explicar, solo un número limitado de resultados experimentales. La complementariedad de estos modelos en su aplicación a distintas series, ha abierto el camino para un estudio mecanístico mas profundo que permitiera sentar las bases inequívocas para la aceptación de uno u otro modelo.

El desarrollo de estos objetivos corresponde a la última década y la investigación se ha polarizado en las siguientes vías:

- 1°. Conocimiento de las especies nucleófilas en solución.
- 2°. Estudio cinético de las reacciones de reducción de hidruros metálicos complejos y de condensación con compuestos organometálicos de sustratos carbonílicos relativamente poco reactivos (diarilcetonas).

- 3°. Influencia de la naturaleza del contraión metálico sobre la reactividad y estereoquímica en la reducción con hidruros metálicos complejos de cetonas modelo (análogos de ciclohexanona).
- 4°. Influencia de la naturaleza del disolvente sobre la cinética y la estereoquímica de las reacciones de reducción con diferentes hidruros metálicos complejos de las cetonas modelo referidas.
- 5°. Influencia de la nucleofilia del hidruro metálico sobre la cinética y la estereoquímica de las reacciones de reducción de cetonas modelo (análogos de ciclohexanona).
- 6°. Influencia de la adición de sales de metales alcalinos y de transición sobre la cinética y la estereoquímica de las reacciones de condensación de compuestos organometálicos y sustratos carbonílicos modelo (análogos de ciclohexanona).

Paralelamente a estos avances experimentales, que han fijado el papel de numerosas variables, fundamentalmente, en el mecanismo de las reacciones de reducción, se han abordado análisis teóricos mediante cálculos "ab initio" de diferentes alternativas físicas para los estados de transición correspondientes. Para este análisis se han asumido postulados básicos, tales como la similitud de los estados de transición a los estados iniciales, en la mayor parte de los casos y, en algunos, su relación con la geometría de los productos.

Las distintas variables implicadas en estos procesos, han sido introducidas en este análisis, para obtener información sobre la geometría de los estados de transición (ángulos diedro, ángulos de enlace y longitudes de enlace). Los criterios energéticos utilizados en la optimización de esta geometría han contemplado el origen estérico de las interacciones entre grupos, así como el origen polar y orbitalario de las mismas.

Este tipo de análisis, que se ha concretado a las reacciones de reducción, por ser mas conocida en estos procesos la naturaleza de la especie reactiva, ha dado una amplia información sobre los presupuestos básicos a considerar en el análisis de la inducción asimétrica.

Así, los efectos polares y orbitalarios se muestran como factores que pueden condicionar las conformaciones reactivas del sustrato modificando el control estérico de la aproximación.

En este trabajo, se ha desarrollado una extensión de estas ideas en el campo de las reacciones de condensación de compuestos organometálicos con compuestos carbonílicos quirales de la serie acíclica. Un análisis teórico-experimental sobre variaciones estructurales en el sustrato y en el reactivo, factores polares en ambas especies, naturaleza del disolvente y otras variables implicadas en el mecanismo de las reacciones de condensación, nos ha permitido conocer el peso relativo del control estérico y polar en estos sistemas. Las hipótesis extraídas, a modo de conclusión, de este estudio, se han aplicado con éxito a la síntesis estereoselectiva de algunos carbinoles acíclicos diastereoméricos.

Es la primera vez que se racionaliza la inducción asimétrica en las reacciones de condensación de compuestos organometálicos con sustratos carbonílicos quirales mediante el estudio sistemático de las variables intrínsecas al sistema reaccionante y de las variables de operación. Consecuentemente, es la primera vez que esta información se aplica al dominio de la síntesis altamente estereoselectiva de alcoholes acíclicos.

Por otra parte, y en relación al estudio mecanístico de la reducción con tetrahidruroaluminato de litio, se ha abordado en esta memoria la determinación del parámetro ρ de Hammett en la reacción con 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas. Este criterio cinético ha sido tradicionalmente utilizado para establecer la posición relativa del estado de transición sobre la coordenada de reacción. La elección de un sustrato quiral, es válido a tal fin, ya que, en este caso, la reacción es netamente estereoselectiva y procede, posiblemente a través de un único estado de transición. El hallazgo de una correlación de tipo Hammett ha avalado nuestra pretensión y ha permitido contrastar mediante este criterio cinético que la hipótesis de Pérez-Ossorio -ET[‡] tipo trigonal- deducida del análisis estereoquímico del proceso es válida.

La memoria del trabajo está distribuida en dos partes. En la primera se estudian los fundamentos teóricos del tema y desarrolla los criterios cinéticos y estereoquímicos investigados en relación a las reacciones de reducción con hidruros metálicos complejos y de condensación con organometálicos de compuestos carbonílicos. Ello sienta las bases para el planteamiento de los experimentos y la discusión de los resultados de esta tesis.

En la segunda parte se recoge la descriptiva experimental. Esta parte la hemos desglosado en dos amplios capítulos. El primero referente a la síntesis de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona (aril: $X-C_6H_4$; para X: -H, p-Me, m-Me, p-F, m-F, p-MeO, m-MeO, p-NMe₂ y m-NMe₂), estereoquímica de la reducción con LiAlH₄ y cinéticas competitivas. El segundo capítulo se refiere a la síntesis de, 3-fenil-2-butanona; 1,3-difenil-1-propanona; 3,4-difenil-3-metil-2-butanona; 1,2,3-trifenil-2-metil-1-propanona; 2-arilpropanal (aril: $X-C_6H_4$; para X: p-F, p-Cl); 3-aril-2-butanona (aril: $X-C_6H_4$; para X: p-F, p-Cl, p-MeO, m-F, m-Me); y descripción de los procesos de condensación con compuestos organometálicos en las diversas condiciones de reacción. Al final de esta parte se han incluido los espectros de los compuestos identificados en este trabajo.

Cierra la memoria un apartado de conclusiones que definen el concepto de nuestra tesis.

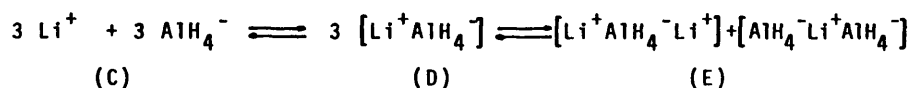
**SOBRE EL MECANISMO DE LAS REACCIONES DE ADICION
DE HIDRUIROS METALICOS COMPLEJOS Y COMPUESTOS
ORGANOMETALICOS A COMPUESTOS CARBONILICOS.**

1. SOBRE EL MECANISMO DE LAS REACCIONES DE ADICION DE HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS Y COMPUESTOS ORGANOMETALICOS A COMPUESTOS CARBONILICOS.

1.1. Criterios cinéticos en el estudio del mecanismo de adición de hidruros metálicos complejos a compuestos carbonílicos.

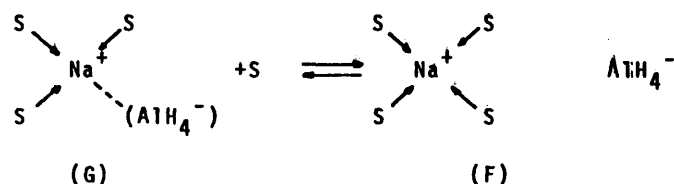
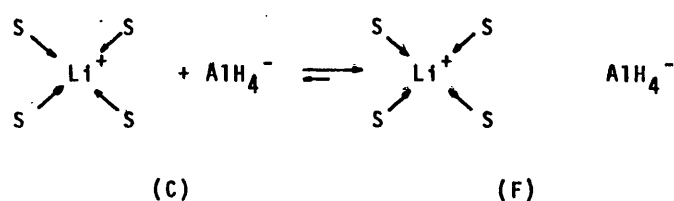
1.1.1. Orden de reacción.

Para abordar el estudio del mecanismo de la reducción de compuestos carbonílicos con hidruros metálicos complejos es imprescindible el conocimiento de la naturaleza de la especie reactiva. La composición del LiBH_4 , LiAlH_4 y NaAlH_4 en éter dietílico y tetrahidrofurano (THF) ha sido estudiada por medidas físico-químicas de conductancia, ebulloscopia, IR y RMN (1)(2), de ahí, que se formule un equilibrio que contempla la coexistencia de tres tipos de agregados iónicos: iones libres (C), pares iónicos (D) e iones triples (E).



Según sea la naturaleza del hidruro metálico complejo, la concentración y la naturaleza del disolvente, la participación de unas y/u otras especies es distinta. Además los pares iónicos (D) pueden tener distinta naturaleza. Así, se ha observado que el tetrahidruroaluminato de litio (LAH) en THF a concentraciones comprendidas entre 10^{-1} y 10^{-5} M, existe en forma de pares iónicos no íntimos (F) (más del 80%) e iones libres (C). En cambio NaAlH_4 en esas condiciones, existe como par

iónico íntimo (G) y par iónico separado por la esfera de solvatación del contraión (F) en igual proporción.



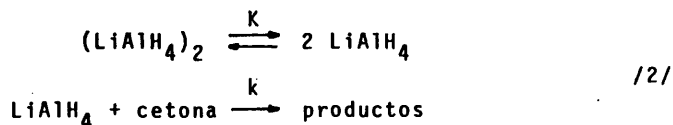
En éter dietílico el índice de asociación es más elevado, de acuerdo con las diferencias observadas en las ctes. dieléctricas (4,34 vs. 7,60). Para una concentración 0,1 m el índice de asociación para LiAlH_4 en THF es 1,00 y en éter dietílico 1,75; y para una concentración 0,45 m sube a 1,8 en THF y a 2,2 en éter dietílico.

En base a estos datos se han discutido los cambios observados en la estereoselectividad, para la reducción de cetonas impedidas, a diferentes concentraciones, con NaAlH_4 y LiAlH_4 . Así, para LiAlH_4 , a diluciones elevadas, la especie reactiva debe ser el par iónico separado por la esfera de coordinación del disolvente (F) y esta especie debe controlar la estereoselectividad. En cambio en el caso de NaAlH_4 , a concentraciones elevadas disminuye la estereoselectividad por la participación de los pares iónicos íntimos (G).

La dificultad práctica que se encuentra para estudiar las cinéticas de reducción con LiAlH_4 ha sido un problema solo recientemente superado. En 1976 Ashby y col (4) determinaron por primera vez las cinéticas absolutas en condiciones de pseudoprimer orden con LiAlH_4 , NaAlH_4 y LiAlD_4 , frente a fenilmesitilcetona en THF a 25°C , resultando ser de primer orden en cetona y reactivo. Poco después, Wiegiers y col (5) realizan su determinación con fenilmesitilcetona, 2,2'-dietilbenzofenona y 2,2'-dimetilbenzofenona en éter dietílico a 25°C , obteniendo para la fenilmesitilcetona una velocidad del orden de 30 a 50 veces mayor a la encontrada en THF. La cinética de este último proceso es referible a la ecuación /1/ que tiene en cuenta la naturaleza dímica de la especie en solución.

$$-d[\text{cetona}] / dt = k_2 [(\text{LiAlH}_4)_2]^{1/2} \cdot [\text{cetona}] \quad /1/$$

No obstante, la reacción ocurre predominantemente vía reactivo monómero, en equilibrio con especies asociadas, /2/, donde $K \cdot k = k_2$. En el caso de 2,2'-dietilbenzofenona y 2,2'-dimetilbenzo-



fenona el orden cinético en LAH es algo mayor y se interpreta en función de la participación de la especie dímica, aunque el camino de reacción a través de esta última no supera el 20% del total.

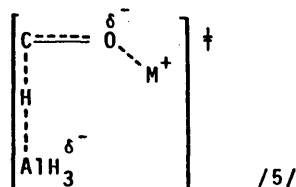
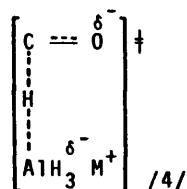
La posible transferencia del segundo, tercero y cuarto hidrógeno del ión tetrahidruroaluminato a la cetona no se consideran en estos esquemas pues es conocido que estas etapas son mucho más

lentas (5)(6)(7), aparte de que ha sido probado que los alcoxihi-
druoaluminatos intermedios se desproporcionan rápidamente para
regenerar AlH_4^- según /3/ (6)(7), siendo avalado por los resulta-



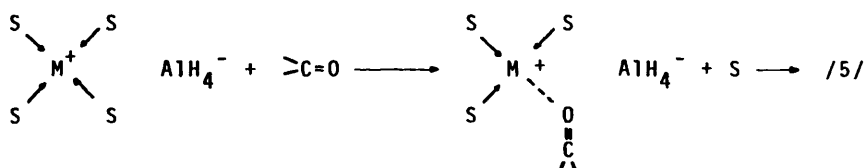
dos estereoquímicos de la reducción de cetonas por LiAlH_4 . Se ha
comprobado que la estereoselectividad es independiente de la rela-
ción LAH/cetona, en concordancia con la participación de una espe-
cie con idénticos requerimientos estéricos y polares o la misma es-
pecie siempre. No obstante, Ashby y col. (3) apuntan que quizás
este dato no sea suficiente para apoyar la anterior hipótesis ya
que la estereoquímica de la reducción de cetona con alcoxihi-
druoaluminato no está bien definida.

Cuando se comparan las k_2 correspondientes a la reducción de
fenilmesitilcetona por LiAlH_4 y NaAlH_4 (4) en THF resulta ser diez
veces más rápidas para LiAlH_4 , infiriéndose de este resultado una
participación activa del catión en el estado de transición. Basán-
dose, a) en el conocimiento de la especie reactiva en solución, pa-
res iónicos no íntimos para LiAlH_4 y mezcla de pares iónicos ínti-
mos y no íntimos en igual proporción para NaAlH_4 , en las condicio-
nes experimentales utilizadas; b) en el resultado cinético y c) en
el resultado estereoquímico que varía con el catión, sugieren dos
posibles mecanismos. El primero /4/ sugiere el ataque del nucleófi-



lo sin complejación del carbonilo por el catión metálico. En apoyo de este postulado se hace observar que la velocidad diferencial puede ser correlacionada con la concentración de pares iónicos no íntimos asumiendo una mayor velocidad de reacción para estos. Ello explicaría la mayor velocidad de LiAlH_4 en THF frente a NaAlH_4 , al existir el primero predominantemente como pares iónicos no íntimos. Sin embargo este estado de transición /4/ no explicaría la velocidad de la reacción, 30 veces más rápida en éter dietílico que en THF (5), ya que el LiAlH_4 en éter dietílico está en forma de par iónico íntimo, por lo que finalmente los autores lo descartan.

Un segundo mecanismo que se propone resulta del ataque del nucleófilo al grupo carbonilo coordinado con el ión metálico /5/, proceso que puede simplificarse por el desplazamiento de una molécula de disolvente, THF, por el centro básico de la cetona. En



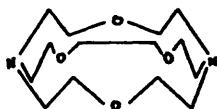
este caso el LiAlH_4 reaccionaría más rápidamente que NaAlH_4 , ya que el Li^+ puede coordinarse más fuertemente que el Na^+ con el oxígeno carbonílico, polarizando mas fuertemente y, por tanto activando, el enlace $\text{C}=\text{O}$. Este segundo mecanismo está apoyado por otras evidencias experimentales que pasamos a estudiar a continuación y que en este apartado se han avanzado.

1.1.2. Catálisis electrófila.

Experimentalmente se ha comprobado (1)(2) que las cetonas se asocian con los iones litio en disoluciones de sales de litio en THF. Así mismo se ha medido, la constante de equilibrio para la formación del complejo entre LiClO_4 y benzofenona (1,3 litros/mol) en éter dietílico por estudios de ultravioleta (4). Los estudios de IR sobre el corrimiento de la banda de absorción del carbonilo con LiClO_4 , y del desplazamiento diferencial en $^1\text{HRMN}$ de los protones de la ciclohexanona a campos más bajos por la adición de LiClO_4 (8 Hz los protones α y 2Hz los β y γ)(4), completan los datos que apoyan la complejación de cetonas por cationes alcalinos.

La dependencia de la estereoselectividad (8) y de la velocidad de reacción en procesos de reducción de cetonas por LiAlH_4 y NaAlH_4 , comentadas en el apartado anterior, así como estos estudios, apoyan que la reducción de cetonas por LiAlH_4 ocurre con una etapa previa o simultánea de complejación de la cetona por el Li^+ .

Pierre y col. (9)(10) han confirmado la necesidad del catión en la reacción de ciclohexanonas con LiAlH_4 , al no ocurrir la reacción cuando el agente criptante del ión Li^+ /6/ se añade

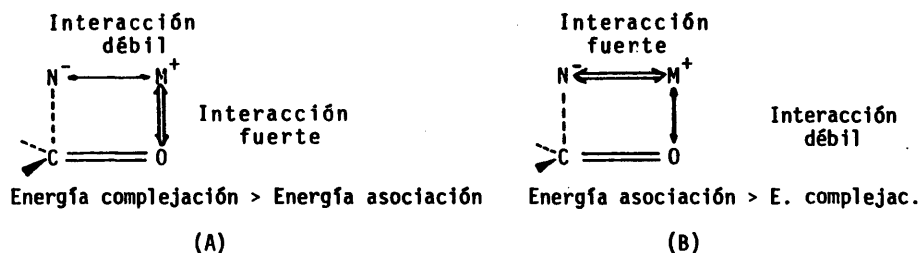


al medio complejando al citado ión. Otros autores (11)(12) han comprobado, en contra de lo anterior, que algunas cetonas aromáticas, así como el alcanfor, reaccionan con LiAlH_4 en presencia del agente criptante /6/, aunque el isobutiraldehído no lo hace recuperándose un 50% de producto inalterado. Esto hace pensar (3) que la enolización podría ser una reacción competitiva, ya que si la adición del agente criptante al medio de reacción rebaja el porcentaje de adición del hidruro, la enolización podría llegar a ser la única reacción.

Por otra parte, Nguyen Trong Anh y col. (13)(14) han evaluado la influencia del catión Li^+ mediante cálculos "ab initio". Los autores dan una interpretación del hecho en función de la energía del orbital LUMO del C=O coordinado con el Li^+ y sin coordinar. En efecto la coordinación del Li^+ por el grupo carbonilo rebaja la energía del LUMO, favoreciéndose de este modo la interacción orbitalaria $\text{HOMO (nuc.)} \longrightarrow \text{LUMO (CO)}$.

A la luz de estos estudios, Lefour y Loopy(17) discuten la influencia fundamental del catión en los procesos de adición nucleófila a compuestos carbonílicos en términos de complejación del ión por el grupo carbonilo frente a la asociación iónica con el nucleófilo. El efecto de complejación (en este caso el nucleófilo se adiciona al carbonilo acomplejado por el catión metálico) aumenta la electrofilia del C=O , incrementando la carga del carbono y rebajando la energía del LUMO (π^* del C=O), este efecto se observa durante la reducción del carbonilo con M^+AlH_4^- en dimetoxietano (DME) o THF. En cambio, el efecto de asociación (adición del par iónico N^-M^+ al carbonilo libre) disminuye la nucleofilia

del anión, disminuyendo la carga del nucleófilo y rebajando la energía del HOMO, este efecto se observa en la adición del enolato del cloroacetato de fenilo a benzaldehído en THF. Por último, un tercer caso sería la adición del ión libre N^- al carbonilo sin complejar y que se observa cuando hay una débil interacción entre el catión y el sustrato o catión-nucleófilo, por ejemplo con cationes del tipo NR_4^+ o utilizando éteres corona del catión o medios muy básicos (HMPA). Estas situaciones son límites y cuando el catión interviene en la reacción la situación puede ser representada por (A) o (B), o una combinación de ambas.

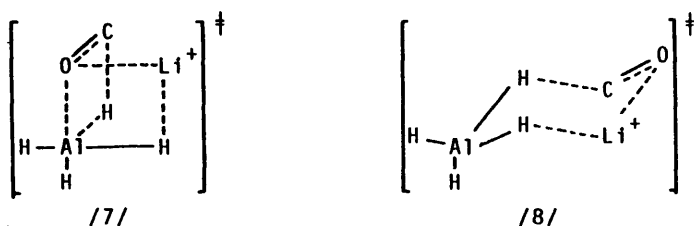


Consecuentemente, la intervención del catión en estas reacciones induce efectos cinéticos inversos y el efecto dominante depende de la importancia relativa de las energías de complejación y asociación.

Para determinar el factor controlante-asociación vs. complejación- los autores determinan el efecto cinético de la adición éteres corona o agentes criptantes, pudiendo observarse dos situaciones, a) bajo control de complejación (par iónico no íntimo) el efecto del agente criptante hara decrecer la velocidad ya que la asistencia electrófila deja de tener efecto; b) bajo control de asociación (par iónico íntimo) el efecto debe ser un aumento de la

velocidad al exaltarse la nucleofilia del anión. Los resultados citados anteriormente (9)(11) sobre la disminución de velocidad en procesos de reducción de aldehídos y cetonas por LiAlH_4 , al añadir agentes criptantes de Li^+ , son consistentes, en estos términos, con un control de complejación.

Admitida por tanto la complejación del carbonilo y desechando el estado de transición /4/ frente al /5/ (apartado 1.1.1) Ashby y col. (3) lo representan con más detalle, coordinando el átomo de oxígeno carbonílico con el ión litio y produciéndose la transferencia del hidruro en una disposición geométrica /7/ y /8/ que representan conformaciones de bote y silla respectivamente.



Aunque el estado de transición tipo bote /7/ parece menos probable ya que el orbital del oxígeno no está correctamente orientado para solapar con el orbital Al-H , al menos dos factores favorecen este estado de transición. El primero es la interacción O-Al que rebaja la energía de activación del sistema y que da lugar a un perfil de reacción en el que el estado de transición colapsa en el producto final (alcóxido) sin la existencia de una etapa intermedia que sugiere el estado de transición tipo silla /8/. El segundo factor es que en este ET^\ddagger (tipo bote) existe un

átomo de aluminio pentavalente que confiere una cierta libertad de rotación alrededor del eje O-Al-H. Ambas alternativas geométricas justifican la participación activa del átomo metálico en el estado de transición, pues como es sabido, la existencia de puentes del tipo M-H-M estabilizan las estructuras correspondientes, disminuyendo la energía de activación del sistema aunque supongan mayores requerimientos entrópicos.

1.1.3. Parámetros termodinámicos del estado de transición.

Experimentalmente se ha determinado la entalpía de activación para la reacción de LiAlH_4 con fenilmesitilcetona (10,5 Kcal.) considerablemente más bajo que para la reacción con NaAlH_4 (18,1 Kcal.) (4), diferencia que se explica por el distinto grado de complejación del oxígeno carbonílico por el catión metálico en el estado de transición. Así, el ión litio debido a su menor tamaño, polarizaría el grupo carbonilo más que el ión sodio y el ión hidruro sería más fácilmente transferido desde el átomo de aluminio al átomo de carbono.

Igualmente la entropía de activación para LiAlH_4 (-26,2 e.u.) es más negativa que para NaAlH_4 (-5,4 e.u.) (4) para la misma reacción, de donde se deduce que el ET^\ddagger para la reducción con LiAlH_4 es considerablemente más ordenado que para NaAlH_4 . De nuevo, esta observación, es consistente con la complejación del oxígeno carbonílico por el catión metálico en el ET^\ddagger , así como, con un estado de transición de seis centros como el indicado por /7/ y /8/. Dado que estas geometrías implican el desarrollo del enlace Li-H-Al o, en su caso, Na-H-Al, siendo este enlace mucho más débil en

la segunda especie, los requerimientos entrópicos deberán ser más pequeños.

1.1.4. Efectos cinéticos del cambio isotópico.

Las medidas sobre los efectos cinéticos del cambio isotópico para la reducción de fenilmesitilcetona con LiAlH_4 en éter dietílico y THF dan un valor para la relación k_H/k_D de alrededor de 1,3 (4)(5). La interpretación de este valor no es inmediata al incluir ambos efectos isotópicos primario y secundario (15). Adviértase que puede observarse un efecto cinético secundario de origen isotópico cuando se modifica la constante de fuerza de un enlace en el que participa un isótopo, sin que esta modificación se transforme en la coordenada de reacción, como ocurre en el caso del efecto cinético primario. Así, los átomos de H que permanecen unidos al heteroátomo (aluminio), en el ET^\ddagger , es decir que no se transfieren, son la causa estructural de posibles efectos isotópicos secundarios.

El pequeño valor de k_H/k_D puede ser explicado por un pequeño efecto isotópico primario que no está enmascarado completamente por el efecto isotópico secundario de sentido opuesto. Este pequeño valor sería entonces consistente con que el hidruro se transfiere desde el aluminio al carbono carbonílico en la etapa determinante de la velocidad, en un estado de transición próximo a reactivos.

Recientemente Wigfield, y col. (16) comparando los datos del efecto isotópico cinético para la reducción de cetonas por distintos hidruros metálicos complejos llegan a la conclusión, de

acuerdo con lo anterior, de que el proceso de reducción por LiAlH_4 es consistente con un estado de transición próximo a reactivos, en uno de los extremos de la coordenada de reacción (NaAlH_4 , $k_H/k_D = 0,6-0,7$, ET^\ddagger próximo a productos, según estos autores; $\text{LiAl}(\text{OBu}^t)_3\text{H}$, $k_H/k_D = 0,95$, ET^\ddagger en el centro de la coordenada de reacción; LiAlH_4 , $k_H/k_D = 1,3$, ET^\ddagger probablemente próximo a reactivos).

1.1.5. Correlaciones lineales de energía libre.

En la determinación de relaciones lineales de energía libre del tipo de las de Hammett (18) para las reacciones de reducción de cetonas con diferentes hidruros metálicos complejos, se han observado valores de ρ positivos, en todos los casos. Ello habla a favor de un estado de transición en el que el carbono carbonílico tiene un cierto carácter carbaniónico; es decir, la carga negativa del hidruro se encuentra retenida en alguna extensión sobre el átomo de carbono carbonílico (figura 1). Por otra parte,

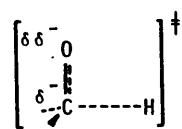


Figura 1

la magnitud del valor de ρ varía en función del hidruro metálico complejo. Así, en la reducción de benzofenonas p,p'-disustituídas con triterbutoxi-hidruroaluminato de litio, $\rho = 2,13$ ($r = 0,97$) (19) y con hidruro de aluminio, $\rho = 0,89$ ($r = 0,99$) (19) en

THF a 0°C . Esta diferencia ha sido interpretada por Ayres y col. (19) en función de dos situaciones geométricas para uno y otro estado de transición (figura 2).

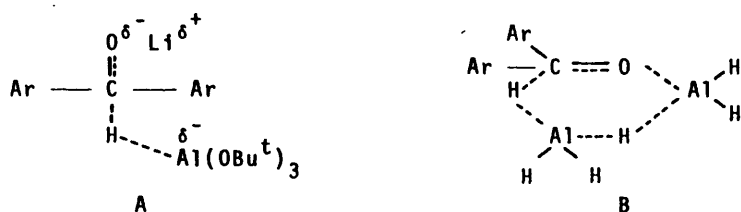


Figura 2

Estos valores de ρ indican un mayor carácter carbanionico (mayor retención de carga negativa) en el carbono carbonílico del estado de transición A que en el correspondiente B.

Hasta 1977 no hubo datos en la bibliografía sobre valores de ρ para la reducción de cetonas por LiAlH₄, siendo Wiegiers y Smith (5) los que aportan el primer valor de ρ para estos procesos. Así, con cetonas altamente impedidas (arilmesitilcetonas) y LiAlH₄ el valor obtenido para ρ fue de 1,95 ($r=0,99$). Un valor tan bajo para el ρ , menor de los observados con otros hidruros metálicos complejos, es indicativo de que el desarrollo del enlace C-H en el ET[†] es pequeño o lo que es lo mismo, que el ET[†] es parecido a reactivos.

Recientemente Wigfield y col (16) comparando los valores de ρ , así como los valores para la entropía de activación y efectos isotópicos cinéticos (ya comentados anteriormente) para los procesos de reducción de cetonas por borohidruro sódico ($\rho=3,06$), triterbutoxi-hidruroaluminato de litio ($\rho=2,13$) y tetrahidruroaluminato de litio ($\rho=1,95$) concluyen que mientras la reducción con borohidruro sódico implica un ET[†] parecido a productos; con tetrahidruroaluminato de litio el ET[†] se halla próximo a reactivos mientras que con

triterbutoxi-hidruroaluminato de litio el ET^\ddagger se halla en un punto medio de la coordenada de reacción. El valor de la entropía de activación apoya esta interpretación con una mayor pérdida de grados de libertad en el estado de transición más parecido a productos ($\Delta S^\ddagger_{NaBH_4} = -42$ frente a $\Delta S^\ddagger_{LiAlH_4} = -26 \text{ cal.grado}^{-1}.\text{mol}^{-1}$).

Ashby y col. (4) proponen un mecanismo consistente con los datos conocidos y expuestos hasta aquí, representado en la figura 3.

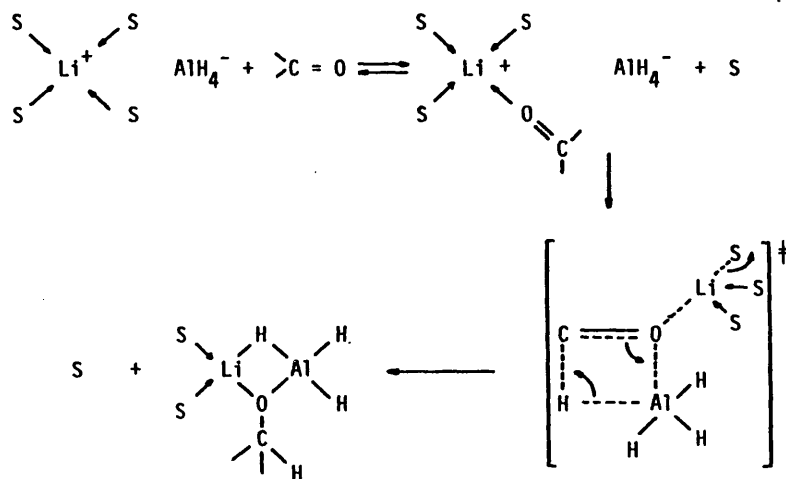


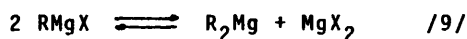
Figura 3

1.2. Criterios cinéticos en el estudio del mecanismo de las reacciones de adición de compuestos organometálicos a compuestos carbonílicos.

1.2.1. Compuestos organomagnésicos.

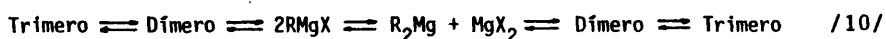
1.2.1.1. Naturaleza de la especie reactiva.

La fórmula mixta RMgX no representa, de manera cierta, la estructura de los compuestos de Grignard en disolución. Desde 1927 se ha reconocido (20) que la especie organometálica coexiste como especie mixta RMgX y como especie simétrica R_2Mg en un equilibrio que se denomina equilibrio de Schlenk /9/.



Son muchas desde entonces las confirmaciones de la realidad de este equilibrio, algunas de las cuales citamos a continuación; así, Ashby y col. (21) concluyen a partir de experimentos de cristalización fraccionada y medida del índice de asociación, la existencia de la especie mixta, RMgX , en disolución. Mosher (22) llega a la misma conclusión por estudios de espectroscopia infrarroja de disoluciones etéreas de diversos magnesianos. Sin embargo, la existencia de fenómenos de asociación, solvatación y disociación, exigen un estudio mas detallado.

La asociación se puede discutir como una extensión del equilibrio de Schlenk /10/. En disolventes de cierta polaridad como tetrahidrofurfano (THF) o trietilamina (TEA), los mag-

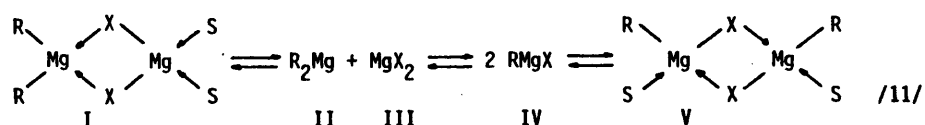


nesianos son esencialmente monómeros, así como en dimetoxietano

(DME) (23). En éter dietílico los organomagnésicos yodados y bromados son también monómeros para concentraciones de alrededor de 0,1 M (23). La asociación, en este caso, aumenta al aumentar la concentración. Los cloruros, en cambio, son dímeros para todo el entorno de concentraciones (23)(24).

Las medidas del índice de asociación indican que esta ocurre preferentemente a través del halógeno, apareciendo los haluros de alquilmagnesio como especies más asociadas que los correspondientes dialquilmagnesio. Solo el metilo capaz de competir con cloro o yodo en cuanto a capacidad de coordinación (21).

Los estudios citados han llevado a aceptar el equilibrio que se expresa en la ecuación /11/ en el que participan especies dimeras (I y V) y monómeras (IV) y en el que se formula al átomo



metálico solvatado con un número de coordinación cuatro. Las especies dimeras se encuentran asociadas a través de un puente dihalogenado, lo que permite justificar los resultados de la variación del índice de asociación de la especie reactiva en función del disolvente y naturaleza del halógeno (25). Así mismo, el índice de asociación para una concentración dada, disminuye al aumentar la basicidad del disolvente y tamaño del halógeno. Para un mismo disolvente, la asociación aumenta con la concentración y al disminuir el tamaño del halógeno. La asociación también depende del tamaño de las moléculas de disolvente (26); con éteres voluminosos, por ejemplo diisopropiléter, la solvatación disminu-

ye debido al impedimento estérico, aumentando la asociación (al aumentar la electrofilia del magnesio se incrementa su capacidad de coordinación). Por último en disolventes hidrocarbonados dada la poca solubilidad de los magnesianos, su composición es poco conocida.

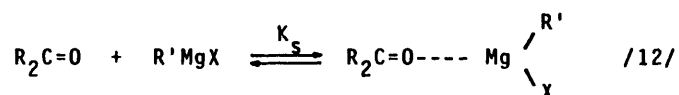
Por otra parte, el conocimiento del valor de la constante de equilibrio es un dato importante, teniendo en cuenta que tanto la especie mixta como el dialquil o diarilmagnesio pueden adicionarse al grupo carbonilo. Esta constante ha sido medida para diversos magnesianos y disolventes (25), así, en éter dietílico puede asegurarse que la especie reactiva (para $X = \text{Br}, \text{I}$) es monómera para una concentración de alrededor de 0,1 M, aunque aumenta y puede llegar a ser dímera para concentraciones mayores de 0,3 M; los compuestos organomagnésicos clorados son dímeros en todo el intervalo de concentración. En THF, en cambio, la naturaleza monómera del magnesiano está asegurada en un amplio intervalo de concentraciones (0,1-2,5 M) (27), sin que la naturaleza del halógeno comprometa el índice de asociación. En este caso, el valor de la constante de equilibrio indica una distribución estadística de las especies RMgX , R_2Mg y MgX_2 .

1.2.1.2. Mecanismo de reacción.

Las investigaciones sobre el mecanismo de la adición de compuestos organomagnésicos a compuestos carbonílicos implica el estudio de cuatro factores: a) el orden cinético en estas reacciones del compuesto organomagnésico; b) la naturaleza de la especie reactiva; c) si el proceso ocurre con formación

previa de un complejo, actuando la cetona acomplejada como sustrato cinético, o por colisión bimolecular directa; y d) cuando ocurre la reacción por un mecanismo iónico o de transferencia monoelectrónica. A continuación vamos a pasar a discutir estos aspectos mecanísticos.

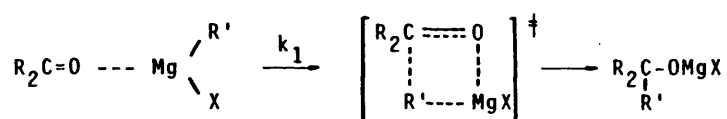
Cuando el magnesiano se pone en contacto con un grupo carbonilo se ha demostrado (28)(29) que se forma inmediatamente un complejo ácido-base que permanece en equilibrio rápido con las especies sin complejar /12/. La constante de este equilibrio ha



sido determinada (29) comparando la frecuencia de absorción en el IR del grupo carbonilo de la acetona sin complejar (valor típico 1723 cm^{-1}) y el de la acetona complejada (1695 cm^{-1}) en el origen de la reacción con bromuro de n-butilmagnesio en éter dietílico.

A partir de estas premisas han sido cuatro los esquemas cinéticos que han recibido mayor atención y que resumimos a continuación:

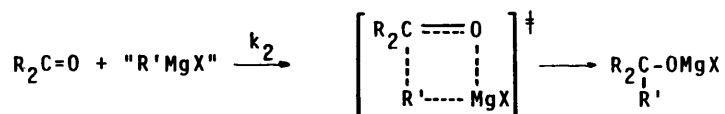
A. Meisenheimer y Casper (30) han sugerido que el producto de adición se forma mediante una transposición interna del complejo a través de un estado de transición de cuatro centros.



La ecuación de velocidad vendría dada por la siguiente expresión:

$$\frac{d[\text{producto}]}{dt} = k_1 [\text{complejo}] \quad ; \quad \frac{d[\text{producto}]}{dt} = K_s \cdot k_1 [R'MgX] [\text{cetona}]$$

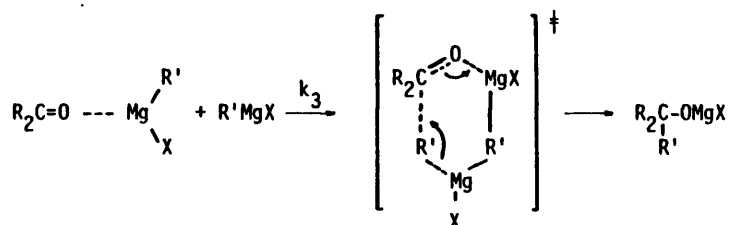
B. En este mecanismo el alquilóxido final se forma por colisión bimolecular directa entre una molécula de magnesiano y una molécula de cetona sin complejar. En este caso, el equilibrio entre los reactivos y el complejo sería una reacción competitiva con la de formación de productos, de manera que aquí el complejo no es el sustrato cinético de la reacción.



Como en el caso anterior el estado de transición es cíclico, de cuatro centros, siendo ahora la ecuación de velocidad:

$$\frac{d[\text{producto}]}{dt} = k_2 [\text{cetona}] [R'MgX] \quad ; \quad \frac{d[\text{producto}]}{dt} = \frac{k_2}{K_s} [\text{complejo}]$$

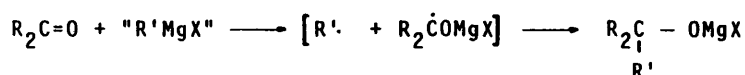
C. Swain y Boyles (31) han propuesto, por otra parte, que el paso limitante de la velocidad es aquel que supone el ataque de una molécula de magnesiano no coordinado, al complejo formado inicialmente. Este mecanismo implica un ET^\ddagger de seis centros.



La ecuación de velocidad según este esquema sería:

$$\frac{d[\text{producto}]}{dt} = k_3 [\text{complejo}] [R'MgX] ; \frac{d[\text{producto}]}{dt} = k_3 \cdot K_s [\text{cetona}] [R'MgX]^2$$

D. Este último, propuesto por Blomberg (32), Fauvarque (33) y comprobado por Holm (34) y Ashby (35) supone la intervención de radicales libres como intermedios reactivos.



El paso limitante de la velocidad es el proceso de transferencia monolectrónica. La ecuación de velocidad sería idéntica a la planteada en B.

Se han llevado a cabo numerosos trabajos cinéticos, determinándose el orden de reacción, uno en sustrato y uno en reactivo, con soluciones diluidas y en condiciones de pseudoprimer orden, permitiendo descartar la operatividad del mecanismo C frente a A y B.

Aunque la ecuación de velocidad para un mecanismo tipo D es idéntica a la deducida para los mecanismos A y B, la distinción del primero respecto a los otros dos es más sencilla que la dis-

tinción entre estos dos últimos. En primer lugar la detección en la mezcla de reacción de productos que pueden producirse por acoplamiento radicalico de intermedios de tipo cetílico, es un criterio para observar la operatividad de un mecanismo de transferencia monoelectrónica. Diversos estudios (36)(32)(33) han llevado a la siguiente generalización (37) para la competencia mecanismo polar- mecanismo radicalico: Las cetonas con un elevado potencial de reducción (acetona < benzofenona < fluorenona) y los compuestos organomagnésicos con capacidad para estabilizar el radical alquilo correspondiente, reaccionan fundamentalmente, por un mecanismo radicalico, que está favorecido con las siguientes variables experimentales, a) utilización de magnesio con trazas de impurezas (Fe^{III} , Fe^{II} , Cd^{II} ...), b) relación de reactivos, Mg/halógeno , mayor de uno, c) disolventes básicos $\text{HMPA} > \text{THF} > \text{Et}_2\text{O}$ y d) relación organomagnésico / cetona mayor de uno.

Por otra parte los criterios cinéticos introducidos para distinguir entre los mecanismos A y B no resultan generalizables. Mientras Smith y Holm defienden la operatividad del complejo cetona-magnesiano en un mecanismo unimolecular referible al esquema A, Ashby y col. aceptan el mecanismo B, basándose en determinaciones cinéticas interpretables a la luz de este esquema, cuando en él se hacen intervenir todas las posibles especies reactivas, así como los equilibrios de disociación de los complejos que pueden formarse. Para salvar las limitaciones del método de análisis cinético de las constantes específicas de velocidad, Ashby y col. determinan la entalpía de una reacción similar a la que nos ocupa, la adición de trimetilaluminio a la benzofenona (38). La conclusión

a la que llegan es que la etapa determinante de la velocidad implica la disociación del complejo cetona-trimetilaluminio en la "jaula" del disolvente, seguida de una rápida colisión bimolecular que conduce a los productos (figura 4).

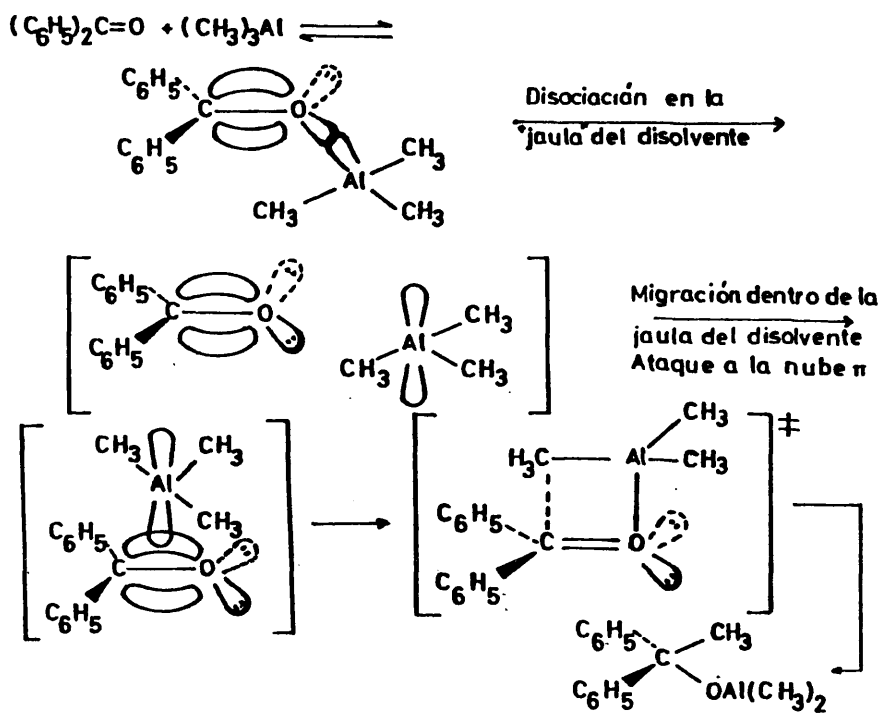


Figura 4

La llegada al estado de transición a partir del complejo requeriría un giro de 90° del enlace $C=O$ para que el solapamiento orbital del LUMO del átomo de aluminio y el HOMO del orbital $\pi(C=O)$ fuese eficaz, lo que supondría un mayor valor para la entalpía de activación que el observado.

Ashby y col. (35)(39) han realizado asimismo el análisis cinético de las ctes. específicas de velocidad de pseudoprimer orden observadas en las reacciones de condensación de benzofenona y 2-metilbenzofenona con bromuro de metilmagnesio en éter dietílico, postulando la competencia de dos especies reactivas MeMgBr y Me_2Mg , sobre la base de un mecanismo de colisión bimolecular de estas especies con el sustrato. En todos los casos, trabajando tanto en exceso de cetona como de magnesiano, se demuestra la buena concordancia de los datos experimentales con la cte. de pseudoprimer orden calculada, así como la mayor reactividad de Me_2Mg respecto a MeMgBr .

En cuanto al efecto del disolvente en estos procesos, los datos más completos son los aportados por Tuulmets (40) al estudiar en la adición de difenilmagnesio a benzofenona, el efecto que sobre la velocidad de la reacción ejerce la utilización de diferentes disolventes (di-n-butiléter, éter dietílico, fenilmetiléter, fluorbenceno y mezclas de estos últimos con n-heptano), encontrando en todos los casos una disminución de la velocidad con el aumento de la basicidad del disolvente.

Ligado de alguna manera a la descripción del estado de transición, se halla el valor del parámetro de reacción ρ de Hammett, que se ha determinado con buenas correlaciones lineales por Holm (41), Dessy (42) y Swain (43), encontrando valores de ρ negativos en las reacciones de condensación de benzofenona, acetona y benzonitrilo con bromuros de arilmagnesio p-sustituídos; mientras que Lewis (44) y Becker (45) obtienen valores de ρ

positivos en la condensación de yoduro de metilmagnesio con benzofenonas y benzonitrilos p-sustituídos. Estos resultados llevan inequívocamente a la interpretación de que en el estado de transición el carbono carbonílico sufre un incremento de carga negativa ($\rho > 0$) y el átomo de magnesio exalta su densidad de carga positiva ($\rho < 0$) con una distribución de carga formal como la representada en la figura 5.

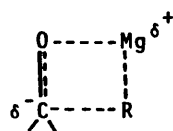


Figura 5

El conjunto de datos aquí recogido, junto con el papel del disolvente y el valor del parámetro de reacción ρ , es interpretado por Pérez-Ossorio y col. (46) deduciendo del parámetro ρ , que como el átomo de magnesio ve aumentada su densidad de carga positiva al pasar del estado inicial al final, un incremento de la basicidad del disolvente ($\text{Et}_2\text{O} < \text{THF}$) debería disminuir la energía de activación del proceso; sin embargo, el efecto cinético del disolvente es contrario a lo esperado, con lo que propone que la llegada al ET^\ddagger tiene lugar con pérdida simultánea de una molécula de disolvente (figura 6) en un mecanismo de colisión bimolecular (pericíclico de cuatro centros). Así, cuando el disolvente es THF, esta salida está dificultada respecto al éter dietílico por su mayor basicidad, lo que justifica las diferencias de velocidad encontradas.

Con objeto de comprobar la participación del disolvente en

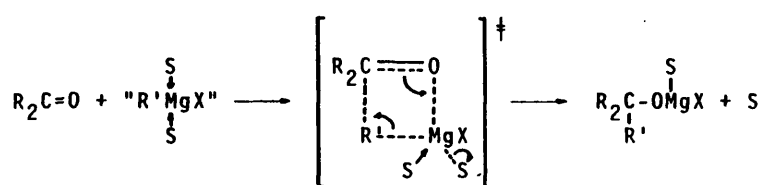


Figura 6

el mecanismo de la reacción, Pérez-Ossorio y col. (46)(47) recientemente han determinado el valor del parámetro ρ de Hammett en THF ($\rho = 0,53$; $r=0,986$) y en éter dietílico ($\rho = 0,24$; $r=0,97$) en las condensaciones de 1-aril-2-fenil-1-propanonas con bromuro de metilmagnesio a 30°C. El valor encontrado, de pequeña magnitud en ambos casos es coherente con un estado de transición pericíclico, como el anteriormente propuesto. La variación de THF a éter dietílico, que supone un mayor desarrollo de carga negativa sobre el átomo de carbono carbonílico en el estado de transición del primero, está de acuerdo con la gradación de basicidad de ambos disolventes (THF > Et₂O) (mayor coordinación del magnesio con el oxígeno carbonílico y por lo tanto, mayor desarrollo de la transferencia del grupo metilo).

1.2.2. Compuestos organolíticos.

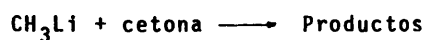
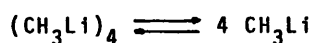
1.2.2.1. Naturaleza de la especie reactiva y mecanismo de reacción.

El estudio de una serie de compuestos organolíticos ha demostrado que la agregación molecular depende en gran medida de la naturaleza tanto del grupo R como del disolvente.

Así se ha determinado que el etil litio y el n-butil litio poseen estructura hexámera en benceno y ciclohexano (48), mientras que en éter dietílico el n-butil litio es tetrámero (49); el fenil litio es dímero y el metil litio tetrámero tanto en éter dietílico como en THF (49).

Se ha determinado el orden de reacción en la condensación de metil litio con 2,4-dimetil-4'-mercaptometil-benzofenona resultando ser de primer orden en cetona y 0,25 en metil litio (50).

Estos datos han sido interpretados como resultado del equilibrio tetrámero-monómero, siendo este último la especie reactiva.



Ashby y col. (51)(52) proponen un estado de transición de cuatro centros (figura 7), coherente con los datos existentes para estos procesos, similar al propuesto para los compuestos organomagnésicos.

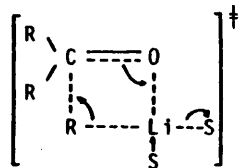


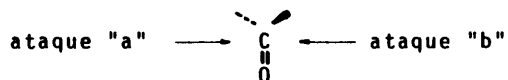
Figura 7

2. ESTEREOQUIMICA DE LAS REACCIONES DE ADICION DE HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS Y COMPUESTOS ORGANOMETALICOS A COMPUESTOS CARBONILICOS.

2.1. Introducción.

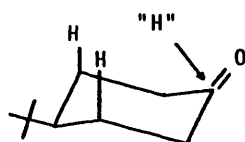
El estudio estereoquímico de las reacciones de adición de hidruros metálicos complejos y compuestos organometálicos a compuestos carbonílicos persigue la elaboración de una teoría coherente, acerca de los factores que determinan la estereoselectividad y que permita, con su conocimiento modificar la naturaleza del reactivo o las condiciones experimentales de reacción de tal forma que se obtenga predominantemente uno de los dos posibles carbinoles diastereómeros.

La estereoselectividad en este tipo de reacciones, llevadas a cabo bajo control cinético, vendrá determinada por los diferentes efectos estereodiferenciadores que condicionan el ataque a los dos costados diastereotópicos del grupo funcional (ataques "a" y "b", figura 8).

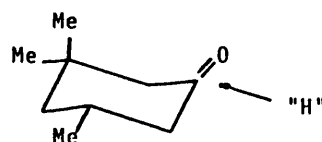


El hecho experimental de que la reducción de 4-t-butilciclohexanona con LiAlH_4 se produce con un 90% de ataque axial (costado más impedido), conduciendo al alcohol ecuatorial más estable (53), así como que la 3,3,5-trimetilciclohexanona, más impedida estericamente, sea atacada predominantemente por el costado ecuatorial (60-70%) (6), menos impedido estericamente, obteniéndose el

alcohol axial menos estable; fue racionalizado en un primer inten

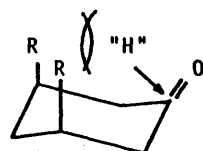


Ataque axial

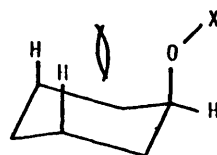


Ataque ecuatorial

to por Dauben y col. (54) que introducen los conceptos de "control de desarrollo de productos" y "control de aproximación estérica". El control de aproximación estérica implica una situación sobre la coordenada de reacción, del ET^\ddagger correspondiente muy próximo a los reactivos, en el que el grupo entrante se aproxima por el lado menos impedido de la cetona. En cambio, el control de desarrollo de productos, conlleva un ET^\ddagger parecido a productos, en



Interacciones en el control de aproximación estérica.



Interacciones en el control de desarrollo de productos.

el que la relación de éstos vendrá determinada por la estabilidad relativa de los alcoholes obteniéndose el producto termodinámicamente más estable, alcohol ecuatorial, aunque por razones puramente cinéticas.

Así, las cetonas no impedidas serían reducidas a través de un ET^\ddagger parecido a productos, que permite justificar el que en la reducción de la 4-t-butilciclohexanona se obtenga un elevado predominio del ataque axial; mientras que en cetonas impedidas como la 3,3,5-trimetilciclohexanona, el metilo axial en C_3 , dificulta el ataque axial del nucleófilo, favoreciendo por tanto el ataque ecuatorial, viniendo determinada la estereoquímica por el control estérico de la aproximación, con un ET^\ddagger próximo a reactivos.

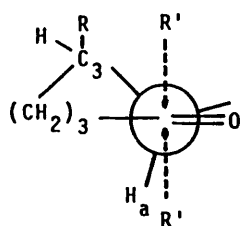
Estos y otros resultados (55) llevaron a Dauben y col. a la conclusión de que "la estereoselectividad en la reducción de cetonas no impedidas está regida por el control de desarrollo de productos y en cetonas impedidas por el control estérico de la aproximación".

La principal objeción aducida en contra de la dualidad mecanística de Dauben es que se definen estados de transición distintos para sustratos básicamente idénticos ya que en los casos referidos de 4-t-butilciclohexanona y 3,3,5-trimetilciclohexanona, los alrededores del grupo carbonilo (C_1 , C_2 , C_6) son idénticos en ambos casos.

Elie y col. (56) han observado que la cte. específica de velocidad, para el ataque axial en ciclohexanonas sustituidas, disminuye sensiblemente cuando aumenta el grado de sustitución en las posiciones 3,5 axiales. Por el contrario, la constante específica de velocidad para el ataque ecuatorial permanece invariable, en contra de lo que cabría esperar de la operatividad de un control de desarrollo de productos, con el desarrollo de interacciones

$(O-M - R)_{1,3}$. Ello lleva a los autores a poner en seria cuestión el estado de transición parecido a productos.

Posteriormente, Cherest y Felkin (57) (ver apartado 2.3) sugieren que no existen diferencias fundamentales entre el mecanismo de la reducción con hidruros metálicos complejos de ciclohexanonas impedidas y no impedidas y que los factores que controlan el resultado estereoquímico son los mismos. El estado de transición en todos los casos, según estos autores, sería parecido a reactivos, e introducen el concepto de tensión torsional para explicar el alto porcentaje de ataque axial en la 4-t-butilciclohexanona. Como se muestra en la figura 9 el ataque ecuatorial in-



Ataque axial. Impedimento estérico.

Ataque ecuatorial. Tensión torsional.

Figura 9

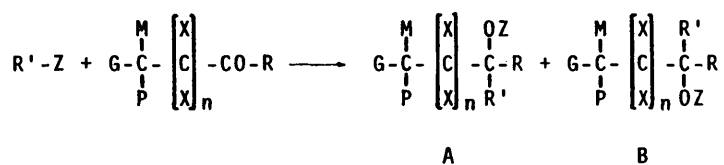
roduce una tensión torsional con el enlace $C-H_{axial}$, mientras que el ataque axial está impedido estéricamente, al verse afectada la entrada del nucleófilo (R') por el tamaño del sustituyente (R) en C_3 y C_5 . Cuando R es hidrógeno, como en la 4-t-butilciclohexanona, la tensión torsional es mayor que el impedimento estérico, y por lo tanto se produce preferentemente el ataque axial. Cuando R es metilo, como en la 3,3,5-trimetilciclohexanona, el impedimento estérico para el ataque axial es mayor y el ataque ecuatorial se produce en mayor extensión.

Han sido propuestas más recientemente otras teorías acerca del control estereoquímico en estos procesos, que estudiaremos en los apartados siguientes.

2.2. Inducción asimétrica en sistemas acíclicos α-quirales.

En el caso de que el compuesto carbonílico presente un centro quiral próximo al grupo funcional, la estereoselectividad viene determinada, en primer término, por el efecto estereodiferenciador de este centro inductor. Este efecto se ha denominado "inducción asimétrica" y su magnitud ha sido objeto de numerosos estudios para series estructuralmente relacionadas.

En el esquema se indica una reacción de este tipo en la



que R'-Z representa la entidad nucleófila atacante y G, M, P, los sustituyentes de diferente volumen estérico que configuran el centro quiral (grande, mediano y pequeño, respectivamente). El ataque del reactivo por uno u otro costado del centro proquiral (C=O) proporciona dos compuestos diastereoméricos A y B.

En principio la inducción será máxima para n=0, y dado que el centro inductor se sitúa contiguo al grupo C=O, se considera "inducción asimétrica 1,2", y es a esta clase a la que corresponden la mayor abundancia de datos. La magnitud de la inducción disminuirá a medida que aumenta el número de unidades alquilidénicas que

separan el centro inductor del grupo carbonilo.

Para dos estados de transición competitivos, puede predecirse la estereoselectividad por aplicación del principio de Curtin-Hammett (58), ecuación /13/, sin más que sustituir el valor de

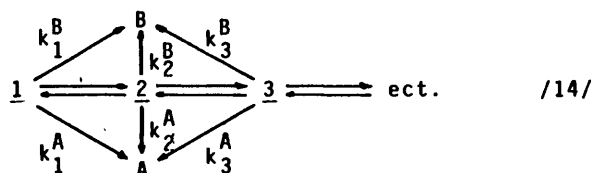
$$\frac{N_a}{N_b} = \frac{k_a}{k_b} = \frac{e^{-G_a/RT}}{e^{-G_b/RT}} \quad /13/$$

las constantes específicas de velocidad k_a y k_b , que pueden ser obtenidas de manera independiente con sustratos modelos. Con frecuencia, el planteamiento es distinto; pueden definirse los parámetros físicos de los estados de transición competitivos necesarios para evaluar sus contenidos de energía libre diferencial, G_a y G_b , con lo que puede obtenerse un valor teórico de la estereoselectividad en términos de la relación molar de estereoisómeros, N_a/N_b .

En el caso de las reacciones de adición a cetonas cíclicas monoconformacionales, capaces de conducir a dos carbinoles diastereómeros (cis y trans), la ecuación /13/ representa un instrumento adecuado para predecir la estereoselectividad. Pero, cuando el sustrato carbonílico no es conformacionalmente homogéneo, el esquema cinético es más complejo y su análisis requiere, o bien una generalización de la expresión o una simplificación de partida que permita desestimar todos los estados de transición competitivos, salvo dos.

Fernández-González y Pérez-Ossorio (59) advirtiendo la dificultad de seleccionar a priori dos estados de transición compe-

titivos, se plantearon el siguiente esquema cinético /14/, que implica a todos y cada uno de los conformeros de partida, supo-



niendo el ataque por uno y otro costado del grupo carbonilo. En /14/ 1, 2, 3, representan los conformeros de partida en que puede considerarse poblado el sustrato inicial. A y B son los productos que se forman competitivamente a partir de 1, 2, 3 ..., siendo k_i las correspondientes constantes específicas de velocidad para su formación.

Partiendo de que la velocidad de formación de cada producto, es la suma de las velocidades de los procesos parciales que conducen al mismo, los autores llegan a una expresión que constituye la formulación del Principio de Curtin-Hammett generalizado /15/.

$$N_A/N_B = \sum_i \exp. (-G_i^{A^\ddagger} / RT) / \sum_i \exp. (-G_i^{B^\ddagger} / RT) \quad /15/$$

La utilidad de la expresión es manifiesta ya que bastaría conocer las inestabilidades diferenciales de los estados de transición conducentes a ambos diastereómeros para poder predecir la estereoselectividad; es decir, $G_i^{A^\ddagger}$ y $G_i^{B^\ddagger}$ no representan necesariamente un nivel absoluto de contenido energético para cada uno de

los estados de transición que se formulen, sino la contabilización de todas las interacciones de los mismos estados de transición, relativa a un nivel hipotético donde tales diferencias no se dieran.

La consideración en el cálculo de aquellas interacciones comunes a todos y cada uno de los estados de transición conducentes a los diastereómeros A y B, equivaldría a desplazar el nivel energético de referencia, pero ello no afectaría el resultado, ya que se cancelaría el término exponencial correspondiente en el cociente que define la estereoselectividad /15/.

La condición previa para la aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado, sigue siendo la rápida interconversión entre los conformeros de partida, ya que en caso contrario serían necesarias expresiones más complejas; es decir, que las barreras de rotación para los conformeros que constituyen la población conformacional, no sean superiores al valor medio de las energías de activación de los procesos que conducen a su transformación.

Los autores han propuesto un método de trabajo, para el estudio de la inducción asimétrica en las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos, que requiere cubrir las siguientes etapas.

1. Elección de un modelo geométrico de estado de transición.
2. Definición de todos y cada uno de los estados de transición que formalmente pueden ser considerados por el ataque a uno y otro costado del grupo carbonilo en ca

da confórmero (n° . de $ET^\ddagger = 2 \times 3^{n+1}$).

3. Análisis de las interacciones que inestabilizan diferencialmente los estados de transición definidos.
4. Evaluación del contenido energético de dichas interacciones y cálculo de los distintos niveles $G_i^{\ddagger A}$ y $G_i^{\ddagger B}$, respecto a un mismo nivel de referencia.
5. Aplicación de la expresión /15/.

La expresión /15/ y el método, en general, supone un instrumento enormemente útil para el estudio teórico de la inducción asimétrica. Los autores han aplicado el método a un número abundante de resultados y al análisis de premisas físicas de estados de transición.

2.3. Modelos teóricos para el análisis de la Inducción Asimétrica.

A continuación vamos a realizar una revisión bibliográfica de los principales modelos teóricos que han permitido interpretar la inducción asimétrica encontrada en una gran variedad de casos, así como predecir su magnitud en otros no investigados.

a) Modelo de cadena abierta de Cram.

El modelo de cadena abierta de Cram (60) supone un primer intento de racionalización acerca de la inducción asimétrica 1,2; más adelante el propio autor extiende el tratamiento a la inducción asimétrica 1,3 (61).

Cram supone un modelo de estado de transición en el que

el grupo funcional se encuentra flanqueado por los dos sustituyentes menos voluminosos del centro quiral (P, pequeño; M, mediano; figura 10). Según esto, el diastereómero predominante

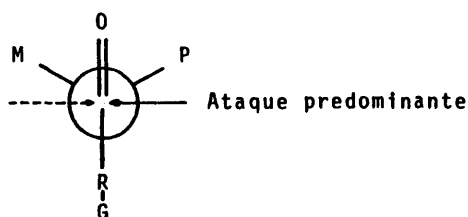


Figura 10

te es el que resulta del ataque del nucleófilo por el costado menos impedido.

El modelo ha tenido un amplio éxito predictivo; no obstante las excepciones encontradas decidieron a Pérez-Ossorio y Gossauer, primero (62) y a García Martínez y Pérez-Ossorio (63) después, ahondar en su análisis, aportando evidencias teórico-prácticas sobre su incumplimiento. Desde un punto de vista crítico, la objeción mas importante que se le puede hacer es que la conformación reactiva presenta un elevado eclipsamiento entre enlaces preexistentes y enlaces en desarrollo, lo que debe representar una limitación energética grande. Por otra parte, los datos aportados por Karabatsos (64) sobre el análisis conformacional de compuestos carbonílicos, demostraron que la conformación mas poblada para el sustrato es la que sitúa al grupo funcional eclipsado con alguno de los enlaces

en α (ángulo diedro $\theta = 0^\circ$).

b) Modelo de Karabatsos.

En principio, según este autor (64)(65), son seis los estados de transición que deben tenerse en cuenta, considerando las posibilidades conformacionales del sustrato y el ataque preferente por uno de los costados; tres darían lugar a uno de los diastereómeros y otros tres al otro. Sobre la base de consideraciones energéticas de origen estérico, elimina aquellos que eclipsan al sustituyente menos voluminoso (P) con el grupo carbonilo y como supone que el nucleófilo atacará por el costado menos impedido, selecciona los dos estados de transición, representados en la figura 11.

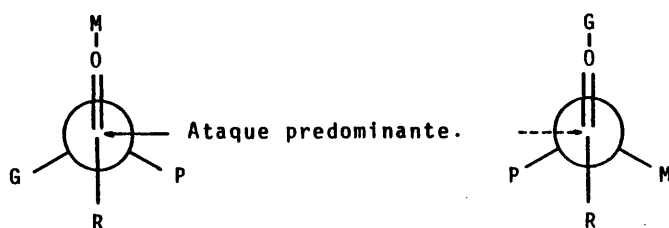


Figura 11

El ataque predominante y por lo tanto el sentido de la estereoselectividad, será dependiente del valor de las interacciones $(C=O \longleftrightarrow M)_{1,2}$ eclipsada y $(C=O \longleftrightarrow G)_{1,2}$ eclipsada, medibles por métodos de RMN, sobre el estado fundamental.

Las simplificaciones de Karabatsos son importantes y conllevan a idénticos resultados para sustratos carbonílicos cualquiera que sea R, lo cual, evidentemente, es incierto.

c) Modelo de García Martínez y Pérez-Ossorio.

Siguiendo el modelo físico de Karabatsos, García Martínez y Pérez-Ossorio (63) han desarrollado en términos matemáticos un nuevo modelo. Para estos autores, son tres los estados de transición competitivos (I, II, III, figura 12), en los que la entrada del reactivo ocurre por el costado menos impedido de

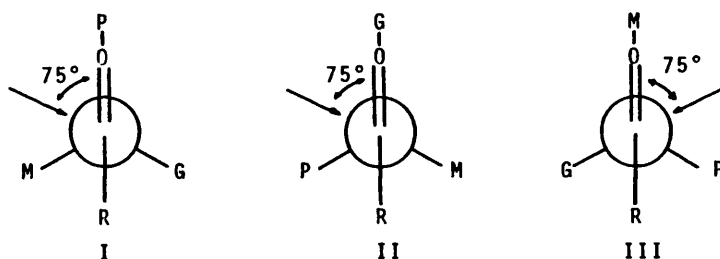


Figura 12

ataque. I y II conducen al mismo diastereómero A, mientras que III conduce al otro diastereómero B, pudiendo considerarse lespreciable la competencia cinética para el ataque por el otro costado, no representado en la figura 10.

El desarrollo matemático de este modelo conduce a la expresión /16/, donde N_A/N_B es la relación molar en que se forman los

$$N_A/N_B = k_I^A / k_{III}^B \cdot \exp. (G_{III} - G_I) / RT + k_{II}^A / k_{III}^B \cdot \exp. (G_{III} - G_{II}) / RT \quad /16/$$

diastereómeros A y B; k_1^A/k_1^B son los cocientes entre las correspondientes ctes. específicas de velocidad en los conformeros I, II y III; y G_1 representa la energía libre de los conformeros considerados.

Los autores estiman que los cocientes de ctes. específicas de velocidad son independientes de la naturaleza de R -para R simétrico- y, por tanto, su valor puede deducirse de la expresión /16/, si se dispone de datos sobre el equilibrio conformacional a la temperatura de reacción y en el mismo disolvente utilizado para ello (datos que pueden ser obtenidos por medidas espectroscópicas o cálculos "ab initio"). Así, los resultados estereoquímicos encontrados para dos sustratos con diferencias en la naturaleza de R, permitirá plantear un sistema de dos ecuaciones con dos incógnitas k_I^A/k_{III}^B y k_{II}^A/k_{III}^B que, una vez deducidas, podrán utilizarse para predecir la estereoselectividad en cualquier sustrato de esa misma serie.

El modelo justificó tanto el éxito predictivo del de Cram, como las excepciones que se presentan en su aplicación. Su utilidad práctica está, no obstante, condicionada al conocimiento del equilibrio conformacional del sustrato.

d) Modelo de Fernández-González y Pérez-Ossorio.

Fernández-González y Pérez-Ossorio han propuesto un modelo (66) que, mas que novedad, supone un refinamiento geométrico del citado anteriormente -apartado c- para lo cual se hacen consideraciones muy precisas basadas en las interaccio-

nes que contribuyen a inestabilizar diferencialmente los estados de transición que conducen a ambos carbinoles diastereómeros.

Los autores siguiendo a Karabatsos -apartado b- postulan una geometría para el estado de transición similar a reactivos y, en principio, no desestiman la posibilidad de que a partir de cada conformero inicial puedan producirse ambos diastereómeros. Al introducir un tratamiento cuantitativo generalizado -ver apartado 2.2- no precisan de simplificaciones "a priori" como las que consideran los anteriores modelos.

En este modelo se postula una geometría más definida que las anteriores, pero que no compromete la validez de aquellos, y que se esquematiza en la figura 13.

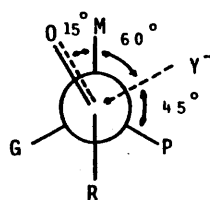


Figura 13

El ataque del nucleófilo se hace según una trayectoria contenida en el plano bisectriz del CO y según un ángulo de compromiso entre la interacción estérica con los sustituyentes en α y la interacción polar de la nube electrónica del carbonilo. La evaluación energética de todas y cada una de las in-

teracciones estéricas presentes en los estados de transición considerados y la aplicación del método que se describe en el apartado 2.2 al análisis de un gran número de resultados experimentales, ha permitido observar la validez de este modelo.

e) Modelo de Felkin.

Felkin y col. (57a, b) tomando como criterio la magnitud de las interacciones torsionales (tensión de Pitzer) que se desarrollan entre los enlaces preexistentes en el sustrato y los enlaces de nueva formación, y sobre la base de un estado de transición parecido a reactivos, seleccionan la geometría de los estados de transición competitivos. Al depender el valor de estas interacciones del ángulo diedro entre enlaces 1,2, las conformaciones reactivas serán aquellas que sitúen los sustituyentes del centro quiral o del átomo de carbono adyacente al carbono carbonílico, en general, de manera que se minimice el conjunto de ellas. Como se supone la dirección preferida de ataque del nucleófilo según un ángulo de 90° , respecto al enlace $C=O$, son seis las posibles conformaciones reactivas, y por lo tanto, son seis los estados de transición a considerar (figura 14).

En estos estados de transición las interacciones más importantes son las que existen entre el grupo R y los grupos mediano (M) y grande (G) del centro quiral, así como las del gru-

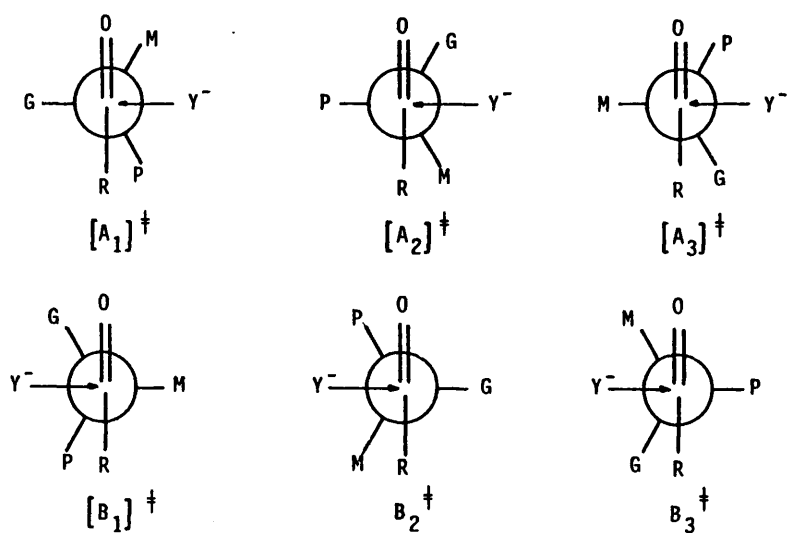


Figura 14

po entrante con el resto más voluminoso (G). De aquí se deduce la selección de los estados de transición, $[A_1]^\ddagger$ y $[B_2]^\ddagger$ y de ellos que el carbinol diastereómero predominante es el que proviene vía el estado de transición $[A_1]^\ddagger$.

Resumiendo, en el modelo de Felkin, el estado de transición favorecido es aquel en que el nucleófilo ataca con un ángulo de 90° respecto al enlace CO en el plano bisectriz de los enlaces C-M y C-P (figura 15). De esta forma se hacen mínimas las repulsiones estéricas y torsionales entre el sustra-



Figura 15

to y el nucleófilo.

Felkin y col. generalizan su modelo a las cetonas cíclicas, en donde, lógicamente, como indican los propios autores el mecanismo debe ser el mismo que en las acíclicas. Así, en la serie cíclica, postulan dos estados de transición competitivos (A^\ddagger y B^\ddagger , figura 16) (57c, d).

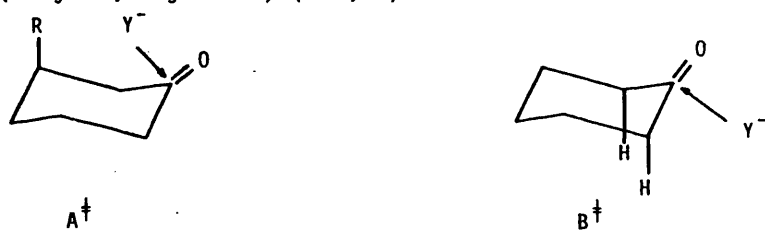


Figura 16

A^\ddagger , representa el estado de transición para el ataque pseudo-axial que conduciría al carbinol ecuatorial, y B^\ddagger , el estado de transición para el ataque pseudo-ecuatorial conducente al carbinol axial. En el estado de transición A^\ddagger , la magnitud energética de mayor cuantía es la interacción estérica que se desarrolla entre el nucleófilo y el resto estructural R axial en C_3 , mientras que en el estado de transición B^\ddagger , la única contribución energética relevante es la tensión torsional que

se crea por el ataque del nucleófilo, según un ángulo diedro menor de 60° con respecto a los enlaces $C_2 - H$ y $C_6 - H$.

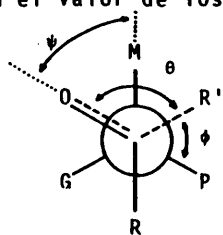
Así, en las ciclohexanonas no impedidas (no sustituidas en C_3 y C_5 , con ausencia de interacciones estéricas del tipo 1,3 entre el grupo entrante y el sustituyente), la tensión torsional es mayor que el impedimento estérico y se obtendría predominantemente el carbinol ecuatorial (como en la 4-t-butilciclohexanona), vía un estado de transición A^\ddagger (figura 16). Para ciclohexanonas con algún grado de impedimento estérico, el carbinol axial será mayoritario, a través de un estado de transición B^\ddagger (figura 16), y en mayor proporción, cuanto mayor es el tamaño del grupo entrante.

El modelo explica abundantes datos experimentales y es una alternativa a la dualidad de Dauben (54), "control cinético de la aproximación" frente a "control de desarrollo de productos", para explicar los datos experimentales en función de un estado de transición parecido a reactivos.

Recientemente Nguyen Trong Anh (14), mediante un detallado cálculo "ab initio" sobre las energías de los estados de transición para el ataque de H^- a 2-cloropropanal y 2-metilbutanal, llega a la aceptación del modelo de Felkin frente a las otras alternativas geométricas (Cram, Karabatsos), indicando (como veremos con más detalle en el apartado 2,4) que la componente estabilizadora del modelo de Felkin frente a los otros, es la interacción orbitalaria secundaria entre el π_{CO}^* y $\sigma_{C_2-G}^*$, que contribuye a rebajar la energía del LUMO del carbonilo.

2.4. Insuficiencia de los efectos estereodiferenciadores de origen estérico en el análisis de la Inducción Asimétrica.

Siguiendo el método propuesto por Fernández-González y Pérez-Ossorio (apartado 2,3) se han analizado numerosos resultados estereoquímicos encontrados en reacciones de condensación de magnesianos con aldehídos y cetonas quirales, así como en procesos de adición nucleófila referibles, como son la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de cetonas quirales, encontrándose en muchos casos una concordancia excelente entre el resultado experimental y el teórico a partir de una aproximación geométrica del estado de transición de "tipo trigonal" denominada así por los autores en función de su similitud con el estado inicial. Sin embargo, en otros casos, esta concordancia entre el resultado experimental y el teórico, no se encontró y esto llevó a considerar como base de cálculo, desviaciones importantes de la geometría del estado de transición respecto al estado inicial, con lo que la solución teórica resultaba acorde con el resultado experimental. Los autores (67) definen esta modificación del estado de transición como de tipo "tetraédrico" y parametrizan ambas geometrías según el valor de los ángulos representados en la figura 17.



Tipo trigonal	$0^\circ < \psi < 15^\circ$
	$60^\circ + \psi < \theta < 75^\circ + \psi$
	$45^\circ < \phi < 60^\circ$
Tipo tetraédrico	$15^\circ < \psi < 60^\circ$
	$30^\circ + \psi < \theta < 60^\circ + \psi$
	$60^\circ < \phi < 90^\circ$

Figura 17

Los autores, admiten tal dualidad, en función de un mecanismo concertado pericíclico en el que, de manera sincrónica, se produce la entrada del nucleófilo y la coordinación del metal por el átomo de oxígeno. En la figura 18 se visualiza esta situación para la reducción con tetrahidruroaluminato de litio, lo que su-

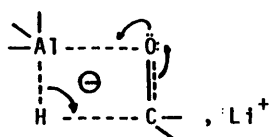


Figura 18

pone la deslocalización de seis electrones soportada por cuatro centros. Si existe paralelismo en el grado de formación de estos enlaces, deberá existir igualmente un paralelismo en el grado de ruptura del enlace π_{CO} y $\sigma_{\text{Al-H}}$ y la dualidad geométrica referida, representa los límites de un amplio espectro de soluciones geométricas intermedias entre el estado inicial (trigonal) y el estado final (tetraédrico). Así, una transferencia del hidruro poco avanzada, débil coordinación del átomo metálico por el oxígeno, paralela a una débil ruptura del enlace π_{CO} y $\sigma_{\text{Al-H}}$, supone definir un ET^\ddagger próximo a reactivos "tipo trigonal". Por el contrario una transferencia avanzada del hidruro con fuerte coordinación del átomo metálico por el oxígeno, ruptura avanzada del π_{CO} y $\sigma_{\text{Al-H}}$, conlleva un ET^\ddagger próximo a productos "tipo tetraédrico". Tal estado de transición de cuatro centros, viene avalado por datos cinéticos (4), además de los de origen estérico en series estructuralmente relacionadas, que han sido analizados por los autores (67).

En el caso de las reacciones de adición de magnesianos a compuestos carbonílicos, estos mismos autores, proponen asimismo un mecanismo concertado pericíclico de cuatro centros (figura 19) con salida simultánea de una molécula de disolvente, en el

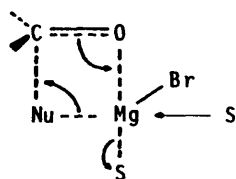


Figura 19

estado de transición. Los autores definen en este caso la aproximación trigonal para el ataque de la especie dímera del reactivo, ya que la baja electrofilia del magnesio en estas especies justificaría el pequeño desarrollo del enlace $O-Mg$, con pequeñas modificaciones geométricas y energéticas respecto al estado inicial. En cambio, si la reacción se lleva a cabo en condiciones en que la especie atacante sea monómera, se postula la coordinación inicial de una molécula de nucleófilo y el ataque de una segunda molécula al complejo inicialmente formado, con un mayor desarrollo de enlaces de nueva formación y con un estado de transición semejante en alguna medida al producto final.

Los datos de carácter cinético y estereoquímico aparecidos en los últimos años sobre la reducción de cetonas por hidruros metálicos complejos, ya referidos en los apartados correspondientes, indican que la posición del ET^\ddagger sobre la coordenada de reacción, depende únicamente del reactivo. Así para el tetrahidruro-

aluminato de litio el complejo activado es parecido a reactivos, por lo tanto es un ET^\ddagger de "tipo trigonal". De aquí se desprende la necesidad de buscar para el éxito predictivo del modelo "tetraédrico" una explicación teórica y experimental independiente del parámetro, coordenada de reacción, ya que mientras las dialquilcetonas se correlacionan bien según una hipótesis de estado de transición "tipo trigonal" en las arilalquilcetonas existe ambigüedad de criterios. Una explicación teórica posible podría estar relacionada con la menor basicidad del oxígeno en las arilalquilcetonas no coplanares, que causaría un menor poder de complejación del átomo de oxígeno con el electrófilo y que determinaría un estado de transición de una geometría muy próxima a reactivos ("trigonal"). En cambio en las arilalquilcetonas coplanares, la catálisis electrófila, en este caso, más eficaz, conduciría a un sustrato cinético, con una conformación del compuesto carbonílico diferente al estado inicial. Entonces las interacciones debidas al oxígeno deben ser mayores que en el estado inicial, actuando, por otra parte el H_4Al^- como ion libre con sus requerimientos estéricos menores. De esta forma, las estimaciones energéticas que se hacen en uno y otro modelo seguirían siendo coherentes y a la luz de esta interpretación explicarían el éxito predictivo que se ha observado.

2.5. Los efectos polares en el análisis de la Inducción Asimétrica.

a) Modelo cíclico de Cram y modelo dipolar de Conforth.

Cuando alguno de los sustituyentes del centro quiral es un heteroátomo o un grupo heteroatómico con fuerte capacidad de coordinación ($-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{N} \leq$), el modelo de Cram (apartado 2.3. a) no permite predecir la estereoselectividad observada y este mismo autor (68) postula un estado de transición como el representado en la figura 20 A. En él, el ataque del nucleófilo se verifica predominantemente por el costado menos impedido, situando en la conformación reactiva el grupo carbonilo eclipsado con el enlace carbono-heteroátomo, por estar coordinado



Figura 20

el átomo metálico a los dos heteroátomos del sustrato. De esta disposición, deriva el nombre de "modelo cíclico de Cram". Con el se han interpretado gran parte de los resultados encontrados en estas series, que se corresponden con un alto valor de la estereoselectividad, tan-

to mayor cuanto más diferentes, en tamaño, son los grupos M y P.

Su extensión a ciertos casos llega a ser conflictiva, ya que en ellos se han observado inversiones en la estereoselectividad prevista (69), de ahí la posible competencia con el denominado "modelo dipolar de Conforth" (70). En efecto si la estabilidad adicional que se consigue por la coordinación del metal de la identidad nucleófila con los dos heteroátomos, se cancela por la inestabilidad de origen dipolar que se desarrolla con la situación sinperiplanar de los dos dipolos σ_{CO} y π_{CO} , puede ser operativo un estado de transición similar al del modelo de cadena abierta de Cram, en el que el enlace $\sigma_{C-heteroátomo}$ se coloca antiperiplanarmente respecto al $C=O$ (figura 20 B), lo que conduciría a una estereoselectividad idéntica a la que predice el modelo de cadena abierta y opuesta al modelo cíclico. Cuando el heteroátomo es un halógeno, la estereoselectividad observada ha sido interpretada según este modelo, que también ha sido denominado, por el origen de su definición "modelo dipolar".

b) Teorías basadas en la simetría orbital y en la distorsión de la densidad electrónica alrededor del grupo carbonilo.

Recientemente Klein (71), Anh (13)(14)(72)(78), Liotta (73) y Ashby (3)(8) han aportado nuevas racionales

lizaciones para el control estereoquímico de las reacciones de reducción con hidruros metálicos complejos de cetonas cíclicas y acíclicas. Se trata de estudiar los factores estabilizantes de origen polar y orbitalario que operan en el complejo activado.

Existen factores orbitalarios de segundo orden que disimetrizan el orbital π_{CO}^* del sustrato originando una estabilización diferencial para el ataque del nucleófilo por la cara del grupo funcional donde mayor es el lóbulo del orbital p sobre el carbono. Así el control orbitalario $HOMO_{(nuc)} \longrightarrow LUMO_{\pi_{CO}^*}$ se ve favorecido por interacciones secundarias que rebajan el valor propio de la energía del LUMO, tales como las interacciones de éste orbital con los σ^* de los enlaces en β a la vez que modifican la distribución simétrica de la nube π a ambos lados del plano nodal.

En la figura 21 se han representado el nuevo LUMO originado por la combinación de los orbitales $\sigma_{C_2-C_3}^*$ y C_6-C_5 antienlazantes, con el π_{CO}^* (A) y el que resulta de la combinación π_{CO}^* y los σ^* de los enlaces C_2-H y C_6-H axiales. El LUMO A, favorece la entrada del nucleófilo por el costado ecuatorial, ya que los orbitales $\sigma_{C_2-C_3}^*$ y $\sigma_{C_6-C_5}^*$ están polarizados hacia fuera del espacio internuclear originando una componente p_{CO} en



Figura 21

el π^* hacia la cara ecuatorial. Por el contrario, el LUMO B presenta una mayor superficie orbital en la cara axial, hacia donde es más intensa la perturbación σ^*_{C-H} .

El hecho de que sean estas y no otras las perturbaciones tomadas en consideración radica en que los orbitales antienlazantes σ^* son más próximos en energía al π^* que los orbitales σ , de ahí que resultan eficaces para rebajar el LUMO del CO.

La cuestión de establecer que LUMO es el que actúa, A o B, ha sido resuelta a posteriori, al conocer los resultados estereoquímicos. Desde un punto de vista teórico, si bien, los orbitales σ^*_{C-C} son más polarizables, los σ^*_{C-H} poseen una mejor geometría para solapar con el π^*_{CO} ya que se advierte que el enlace C=O mantiene un ángulo diedro distinto de cero con los enlaces C_2-H y C_6-H ecuatoriales ($\theta=3,3-12,7^\circ$), por debajo del pleno definido por estos.

Para Anh estas interacciones secundarias sientan las bases geométricas del denominado "efecto antiperiplanar". Es decir, la entrada del nucleófilo está favorecida por el costado de ataque que se opone a uno de los enlaces σ del centro inductor (enlace β), aquel que posee el nivel más bajo del σ^* ($\text{Cl} < \text{Ph} < \text{CH}_3 < \text{H}$) (78).

Este efecto refrenda el modelo teórico de Felkin que contempla esta geometría aunque en función de consideraciones exclusivamente estéricas.

Así, en cetonas cíclicas, Anh sugiere que un efecto de abatimiento de la silla en una ciclohexanona sobre el plano medio de éstas favorece los requerimientos geométricos para la antiperiplanaridad de los enlaces $\text{C}_2\text{-H}_{\text{ax}}$, $\text{C}_6\text{-H}_{\text{axial}}$ (figura 22) con la dirección axial del ataque del nucleófilo, de ahí que esta mínima modificación conformacional justifique la estereoselectividad observada en la reducción de cetonas no impedidas.

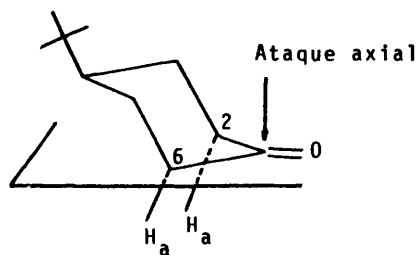


Figura 22

Adicionalmente esta modificación geométrica desfavorece el desarrollo de la antiperiplanaridad para el ataque ecuatorial con los enlaces C_2-C_3 y C_6-C_5 (figura 22) con lo cual la elevada estereoselectividad a favor del carbinol ecuatorial, encontrada en la reducción de ciclohexanonas no impedidas, puede ser racionalizada.

En la serie acíclica, donde las modificaciones conformacionales no están restringidas por tensiones angulares, y solo por factores estéricos y polares, la antiperiplanaridad para el ataque del nucleófilo, en relación a los enlaces σ_B del centro inductor supone una extraestabilización (5-10 Kcal/mol). En la figura 23 se muestra la dualidad del ataque (sinperiplanar y antiperiplanar vs. el enlace C_2-G en una cetona acíclica).

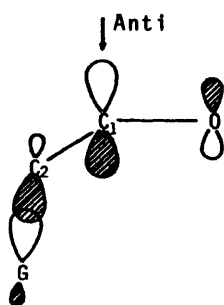


Figura 23

Aunque el mismo solapamiento favorable entre el π^*_{CO} y $\sigma^*_{C_2-G}$ se produce cuando el ataque es sinperiplanar, el ataque antiperiplanar está favorecido según estos autores por dos motivos: a) mientras que el ataque "anti" con respecto a G produce un solapamiento adicional entre el H^- entrante y $\sigma^*_{C_2-G}$ (figura 24 A), en el ataque

"sin" (figura 24 B) no existe; y b) el ataque sin implica un eclipsamiento entre los enlaces C_1-H y C_2-G . Para los tres sustituyen-

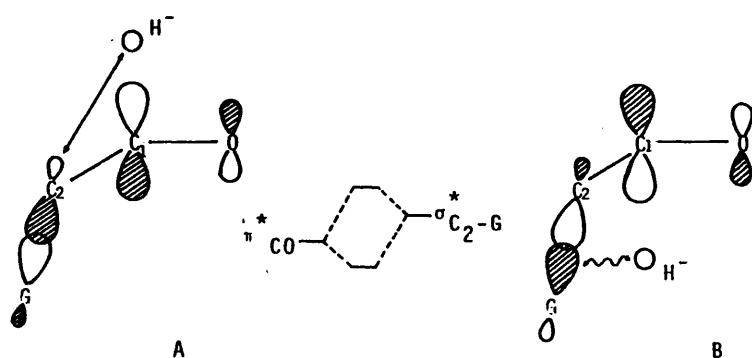


Figura 24

tes en C_2-R_1 , R_2 , R_3 - el efecto antiperiplanar aumenta al disminuir la energía del σ_{C-R}^* , así este efecto sigue el orden $Cl > CH_3 > H$.

Anh demuestra este efecto por un detallado estudio de OM de las energías de los estados de transición para el ataque del H^- sobre los dos costados del carbonilo, como hemos indicado en el apartado anterior las energías de los ET^\dagger mas favorables están de acuerdo con las conformaciones predichas por Felkin.

Los autores consideran otros aspectos muy importantes, tales como el ángulo de ataque y la complejación del carbonilo por Li^+ . Burgi y col. (74) por cálculo OM han comprobado que la aproximación del hidruro al formaldehído tiene lugar con un ángulo de 126° con el enlace $C=O$, a una distancia de $2,5 \text{ \AA}$ (118° a $1,5 \text{ \AA}$).

Anh igualmente encuentra que la aproximación del H^- al $C=O$

se produce con un ángulo mayor de 90° (99° a 103°). Siendo así, un ángulo mayor de 90° minimiza la repulsión entre el nucleófilo y el átomo de oxígeno, al alejarse de él.

Por otra parte, los cálculos de Anh apoyan un ángulo de 180° entre el enlace $C=O$ y el Li^+ , en el complejo, en contra del ángulo de 120° que había sido sugerido anteriormente (8) (75) (78); además los mismos cálculos sugieren una mayor interacción entre el H^- atacante y el Li^+ que entre el H^- y el átomo de oxígeno, aún cuando el Li^+ se encuentre más alejado del H^- debido a que el orbital atómico del Li^+ es mas difuso. De esta forma la complejación de la cetona por Li^+ favorecería un ángulo de ataque mas próximo a 90° .

Anh concluye (78) que un ángulo de ataque mayor de 90° explicaría mejor cual es el costado de ataque mas favorecido en el modelo de Felkin (apartado 2,3e) (figura 25 A), ya que ahora el

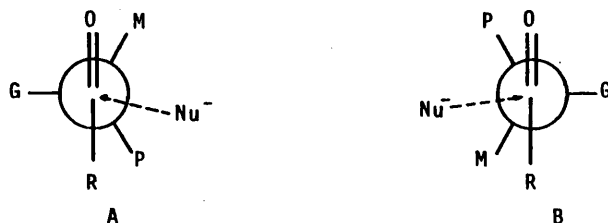


Figura 25

impedimento estérico entre el nucleófilo y el sustituyente P (figura 25 A) es aún mas pequeño que entre el nucleófilo y M (figura 25 B). En su interpretación del modelo de Felkin aporta una regla

para determinar el "tamaño efectivo" de los sustituyentes; "los sustituyentes X, Y, Z, deben ser ordenados de acuerdo con las energías de los orbitales antienlazantes $\sigma^*_{C_2-X}$, $\sigma^*_{C_2-Y}$, $\sigma^*_{C_2-Z}$ ". sin embargo, los mismos autores señalan que cuando alguno de los sustituyentes posea orbitales vacantes de baja energía, puede ser necesario introducir interacciones orbitarias secundarias, por ejemplo, en el caso de que uno de ellos sea fenilo, ya que su orbital π^* puede interaccionar a través del espacio con los π^* del C=O y estabilizar el estado de transición cuando el ángulo diedro $C_1-C_2-C_3-C_4$ tiene un valor de 90° (figura 26). Esta interacción

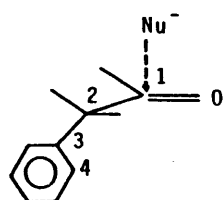


Figura 26

secundaria sería la responsable del gran tamaño efectivo del grupo fenilo, que en algunos casos, puede llegar a ser mayor que el terbutilo.

En un estudio posterior, Felkin y col (76), se encuentran en la reducción con hidruros metálicos complejos de 3-alkil-biciclo [2.2.2] octan-2-onas, un alto porcentaje de ataque al grupo carbonilo por el costado mas impedido (figura 27), siendo la proporción

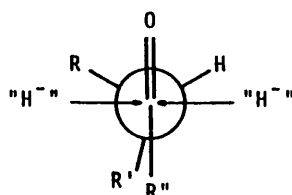


Figura 27

$k_R/k_H > 1$ con LiAlH_4 , cuando $R = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}$. En cambio con $R = \text{Ph}$, se obtiene casi exclusivamente el alcohol procedente del ataque por el costado menos impedido. Los autores interpretan este resultado como debido al efecto inductivo anisotrópico de los grupos alquilo, que causa una anisotropía en el carbonilo desfavoreciendo el ataque por el costado opuesto al sustituyente. En cambio con sustituyentes como $R: \text{Cl}, \text{Ph}$, el ataque favorecido es por el costado opuesto a estos grupos debido probablemente a una repulsión electrostática con el nucleófilo atacante.

Volviendo al caso de las ciclohexanonas, Royer en 1978 (77) lleva a cabo un estudio sobre ciclohexanonas acomplejadas por ión litio, utilizando cálculos CNDO, que le permiten concluir, que el ataque axial en ciclohexanonas no impedidas está favorecido, como resultado de los potenciales electrostáticos disimétricos alrededor del grupo carbonilo, de acuerdo con lo expuesto anteriormente.

Hasta aquí hemos estudiado las diferentes teorías que pretenden explicar el curso estereoquímico en los procesos de adición

nucleófila de hidruros metálicos complejos y compuestos organometálicos a compuestos carbonílicos; a continuación vamos a pasar a discutir en base a estas teorías, y con el fin de comprobar su validez y generalización los resultados encontrados por nosotros.

3. RESULTADOS Y DISCUSION.

3.1. UNA CORRELACION DE HAMMETT EN LA REDUCCION CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL 1-BUTANONA.

3.1.1. Planteamientos.

En las reacciones de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona con tetrahidruroaluminato de litio (LAH) en éter dietílico a 30°C se ha medido la influencia estereodiferenciadora del sustituyente en el anillo aromático (1-arilo) y su efecto sobre la velocidad de reacción.

Originalmente, en nuestro grupo de trabajo, se había determinado el curso estereoquímico de la reducción con LAH de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona resultando ser casi totalmente estereoselectiva (79). Un análisis de este proceso a la luz de un ET^\ddagger de tipo trigonal, ponía de manifiesto que el ET^\ddagger I RR (figura 28), el mas favorecido desde un punto de vis-

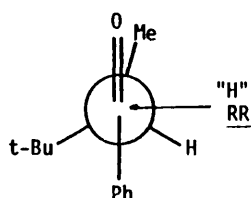


Figura 28

ta estérico, era el responsable de la alta estereoselectividad encontrada.

Así, si la sustitución en m- y p- del resto aromático no ejerciera un efecto estereodiferenciador, podría suponerse que esta cetona acíclica, conformacionalmente heterogénea, es un modelo válido para el estudio de la reactividad, pretendiendo una correlación de Hammett en función del efecto polar de los sustituyentes.

El contraste del parámetro de reacción ρ para este proceso con otros determinados en la serie análoga (ArCOCHMeR) podría informarnos sobre las posiciones relativas de los ET^\ddagger correspondientes sobre la coordenada de reacción. Esta cuestión, que ha sido elaborada para otras series estructurales-ciclohexanonas sustituidas (16) y otras cetonas cíclicas- con diferentes agentes de transferencia de hidruro, no ha recibido hasta ahora una atención especial en referencia a las alquilcetonas.

Sin embargo, estudios previos de la estereoselectividad en esta serie dan cuenta de que el curso estereoquímico puede ser diferente según el grado de coplanaridad del resto aromático con el C=O (80). Dado que el criterio estereoquímico no es un observable directo sino que se elabora por aplicación de premisas físicas que pueden no ser válidas, parece necesario confrontar la validez de esta interpretación con un criterio cinético como es el ρ de Hammett.

En todo caso la validez del experimento cinético en esta serie debe remitirse a un estudio previo de la estereoselectividad, ya que si esta es variable de un término a otro de la serie, una

posible participación de dos o más estados de transición invalidarían la pretendida correlación lineal con los parámetros de Hammett.

3.1.2. El efecto polar de los sustituyentes sobre el curso estereoquímico de la reducción con LiAlH_4 de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona.

Se ha encontrado que el efecto estereodiferenciador de los sustituyentes en la reducción de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona, con LiAlH_4 es prácticamente nulo (tabla 1) lo cual sienta el principio para un estudio de la reactividad basado en un mecanismo común a todas estas reacciones.

Tabla 1

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA (% RR,SS) EN LAS REACCIONES DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA CON LiAlH_4 ^{a)} EN Et_2O , a 30°C.

ENTRADA	1-ARIL	% (RR,SS) \pm 3
1	C_6H_5	96 (100) ^{b)}
2	p-F- C_6H_4	95
3	m-F- C_6H_4	95
4	p-Me- C_6H_4	95
5	m-Me- C_6H_4	95
6	p-MeO- C_6H_4	95
7	m-MeO- C_6H_4	95
8	p-NMe ₂ - C_6H_4	96
9	m-NMe ₂ - C_6H_4	96

a) Disolución 0,115 M. b) Resultado dado en (79).

Por otra parte este resultado nos indica -aunque no inequívocamente- que solo un estado de transición es competitivo en cada caso, aquel que procede por ataque del nucleófilo al costado menos impedido del conformero I RR frente a II SR y III SR (figura 29).

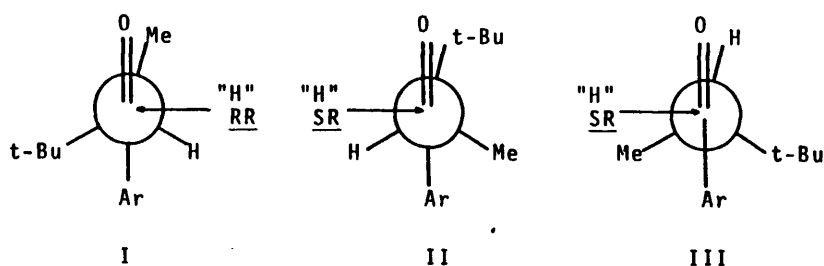


Figura 29

3.1.3. El efecto polar de los sustituyentes sobre la reactividad de 1-aril-2,2,3-trimetil-1-butanona con LiAlH_4 en Et_2O , a 30°C .

Como ha sido puesto de manifiesto en el apartado 1.1.1. la cinética de la reducción de compuestos carbonílicos con LiAlH_4 sigue una ecuación de primer orden en cada una de las especies reaccionantes. Sobre esta base, la relación de constantes específicas de velocidad k_y/k_x , de dos cetonas x e y puede ser calculada por aplicación de la ecuación /17/ que se deduce de las ecuaciones de velocidad de primer orden en cada uno de los sustratos supuesta la reacción competitiva.

$$\log \frac{y_1}{y_0} = \frac{k_y}{k_x} \log \frac{x_1}{x_0} \quad /17/$$

x_0, y_0 : concentraciones de las cetonas \underline{x} e \underline{y} en el tiempo t_0 (\underline{x} : 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona).

x_1, y_1 : concentraciones correspondientes al tiempo t_1 .

Para asegurar la validez de los resultados, se ha medido la relación k_y/k_x para diferentes conversiones, trabajando con tres defectos distintos de LiAlH_4 (ver parte experimental, apartado 2.5, I, tabla 34). En todos los casos se ha observado que la citada relación permanece constante dentro de los límites del error experimental. Ello es indicativo de que en el dominio de conversiones ensayado, la especie reactiva es el LiAlH_4 y no los alcóxidos de aluminio que se forman en el medio de reacción. Como es sabido estos alcóxidos reaccionan mas lentamente (apartado 1.1.1.) y en todo caso su posible desproporción a LiAlH_4 asegura la participación de una única especie reactiva (una justificación a la validez del método experimental empleado, se realiza en el apartado 2.5, I de la parte experimental).

La correlación de los valores observados (tabla 2) en función de las constantes σ de Hammett (18) conduce a una recta aceptable (figura 30) $\log k_y/k_x = 1,77 \sigma - 0,055$ ($r = 0,988$). En ella se han utilizado los valores corregidos ($\sigma - \sigma_R$) para sustituyentes tales como p-OCH_3 y p-NMe_2 (18).

Tabla 2

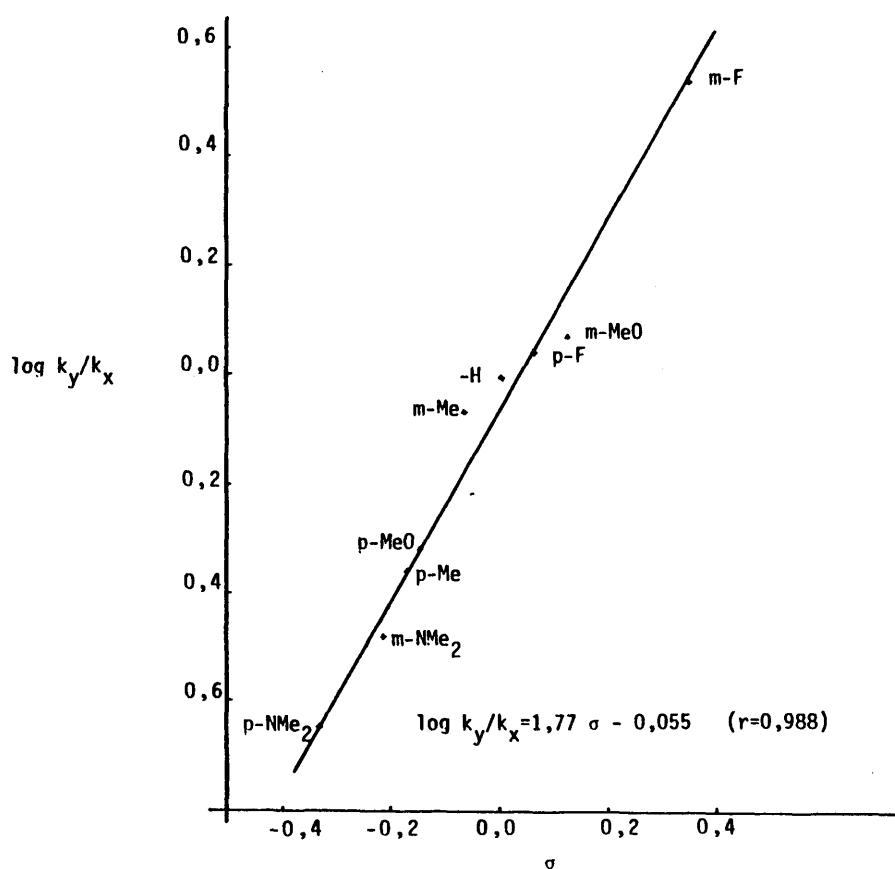
VALOR DE LAS CONSTANTES ESPECIFICAS DE VELOCIDAD (k_y/k_x) PARA LA REDUCCION DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA CON $LiAlH_4$ ^{b)} EN Et_2O , a 30°C, EN FUNCION DE LOS PARAMETROS σ DE HAMMETT.

ENTRADA	1-ARIL	k_y/k_x ^{a)}	σ (18)
1	C_6H_5	1	0
2	p-MeO- C_6H_4	$0,473 \pm 0,03$	-0,150
3	m-MeO- C_6H_4	$1,182 \pm 0,05$	0,115
4	p-F- C_6H_4	$1,110 \pm 0,05$	0,062
5	m-F- C_6H_4	$3,457 \pm 0,08$	0,337
6	p-Me ₂ N- C_6H_4	$0,233 \pm 0,02$	-0,320
7	m-Me ₂ N- C_6H_4	$0,327 \pm 0,03$	-0,210
8	p-Me- C_6H_4	$0,436 \pm 0,03$	-0,170
9	m-Me- C_6H_4	$0,862 \pm 0,06$	-0,069

a) Relación de constantes específicas de velocidad de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona (k_y) respecto a 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona (k_x).

b) Disolución 3×10^{-2} M.

Figura 30



CORRELACION DE LAS CONSTANTES ESPECIFICAS DE VELOCIDAD (k_y/k_x) PARA LA REDUCCION DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONAS CON LiAlH_4 EN Et_2O a 30°C , CON LOS PARAMETROS σ DE HAMMETT.

El valor encontrado para el ρ está dentro de la escala del observado para benzofenonas con el mismo agente de reducción (apartado 1.1.5.) y en términos relativos puede interpretarse como el valor correspondiente a un ET^\ddagger parecido a reactivos, es decir con una geometría donde la transferencia del hidruro ha tenido lugar en escasa extensión.

Si se mantiene la definición de ET^\ddagger trigonal propuesta por Pérez-Ossorio y col. (apartado 2.4.), ello supone considerar un complejo activado como el que se visualiza en la figura 31, que implica un mínimo desarrollo de los enlaces C-H y O-Al sobre la coordenada de reacción.

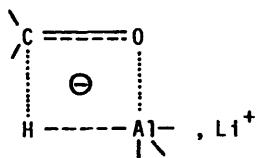


Figura 31

3.2. INDUCCION ASIMETRICA EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE
COMPUESTOS ORGANOMETALICOS CON 3-ARIL-2-BUTANONAS Y ALDEHI-
DOS 2-ARILPROPIONICOS.

3.2.1. Inducción asimétrica en las reacciones de condensación
de metil y fenilmagnesio con 3-fenil-2-butanona y 2-fe-
nilpropanal.

Se han llevado a cabo las reacciones de condensación de
bromuro de fenilmagnesio con 3-fenil-2-butanona y 2-fenilpropanal,
y la de bromuro de metilmagnesio con este último sustrato, en dis-
tintos disolventes.

Los resultados estereoquímicos se recogen en la tabla 3,
donde se hace indicación expresa del parámetro $E_T[30]^*$ del disol-
vente utilizado: trietilamina (TEA), diisopropiléter (DIE), éter
dietílico (Et_2O), 1,4 dioxano, tetrahidrofurano (THF), diglime y
dimetoxietano (DME).

El análisis de estos resultados en referencia al Princi-
pio de Curtin-Hammett generalizado /15/ (apartado 2.2), requiere
considerar los estados de transición competitivos que se desa-
rollan en cada caso. Para una definición de la geometría de
aproximación del reactivo al sustrato se han considerado los
modelos de Karabatsos (K^\ddagger), Pérez-Ossorio (P^\ddagger) y Felkin (F^\ddagger).

* $E_T[30]$: parámetro del disolvente, definido como la energía de
transición a 25°C para la banda de absorción de mayor
longitud de onda de la betaina de N-fenóxido de piridi-
nio en cada disolvente.

$E_T[30] \text{ (KJ/mol)} = 1,196 \times 10^{-2} \times \tilde{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}(81).$

Tabla 3

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA (% $R_S, S_R \pm 3\%$) EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE 2-FENILPROPANAL (11) CON BROMURO DE FENIL-MAGNESIO^{a)} Y BROMURO DE METILMAGNESIO^{a)} Y DE 3-FENIL-2-BUTANONA (12) CON BROMURO DE FENILMAGNESIO^{a)} EN DIFERENTES DISOLVENTES^{b)}.

ENTRADA	SUSTRATO	REACTIVO	DISOLVENTE/ $E_T[30]$						
			TEA	DIE	Et_2O	1,4diox.	THF	DME	DIGLIME
			33,3	34,0	34,6	36,2	37,4	38,6	38,9
1	<u>11</u>	PhMgBr	87	83	78	71	69	63	64
2	<u>11</u>	MeMgBr	-	30	29	21	24	24	20
3	<u>12</u>	PhMgBr	26	31	36	49	61	73	66

- a) Disolución 0,20 M de bromuro de fenilmagnesio y relación estequiométrica PhMgBr/sustrato = 5/1; MeMgBr/sustrato: 5/1; $[MeMgBr] = 0,15$ M.
- b) El magnesiano fue preparado en Et_2O y las reacciones de condensación se llevaron a cabo con cambio de disolvente según se indica en el apartado 2.2.3., II, de la parte experimental.

Todos ellos consideran que el ET^\ddagger es inequívocamente parecido a reactivos si bien admiten modificaciones conformacionales en el sustrato que han sido tomadas como base para estimar la estereoselectividad (apartado 2.3.).

Evidentemente, el análisis de la inducción, cualquiera que sea la premisa física aceptada, supone contemplar las contribuciones estabilizantes y/o desestabilizantes que operan en los ET^\ddagger competitivos y que sean diferenciales; esto, como requisito formal para la aplicabilidad del Principio de Curtin-Hammett. Un conoci-

miento semicuantitativo de las interacciones que se desarrollan en los ET^{\dagger} y de la variación de estas con el disolvente nos llevaría finalmente a predecir la estereoselectividad.

El tema ofrece dificultades intrínsecas importantes pues es objeto de controversia, la naturaleza de la especie reactiva en solución, la importancia relativa de los factores coulómicos y orbitalarios en las interacciones entre enlaces en desarrollo y enlaces en el centro quiral; y, en fin, las bases numéricas adecuadas para llevar a cabo un tratamiento riguroso de la Inducción Asimétrica.

La última elaboración de Anh -apartado 2.5.b- supone sin embargo una aportación importante a nivel de optimizar algunas de las variables que compiten en el problema. Si bien, se demuestra, que cada proceso exige un análisis particularizado y que toda generalización queda limitada por el peso específico de los factores que controlan la estereoselectividad: estérico, orbitalario y coulómico.

La descripción de los resultados aportados en este trabajo supone una aproximación al análisis de la Inducción Asimétrica en las reacciones de condensación de organometálicos a compuestos carbonílicos. Para ello se toma como punto de partida la estimación de los efectos estéricos sobre el valor de la estereoselectividad observado en éter dietílico, disolvente poco polar. Este análisis debe presuponer la posible operatividad de la geometría de aproximación formulada por Karabatsos y/o Felkin, siendo el modelo de Pérez-Ossorio básicamente el mismo que el de Karabatsos. Nosotros utilizaremos esta última definición geométri

ca para desarrollar el método que permite calcular la estereoselectividad (apartado 2. 2.). No obstante, estos resultados deben ser contrastados con las predicciones cualitativas del modelo de Karabatsos y Felkin.

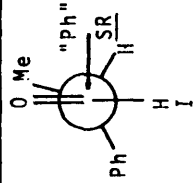
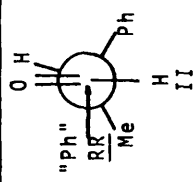
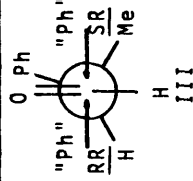
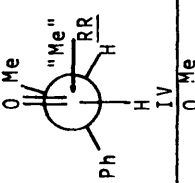
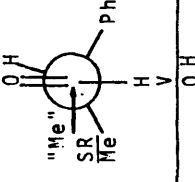
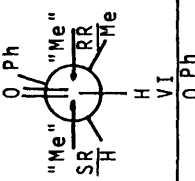
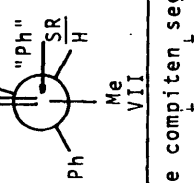
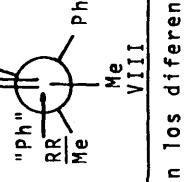
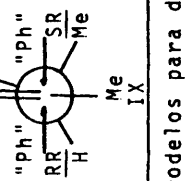
Sobre estas bases, y una vez seleccionados los estados de transición responsables del control estérico de la Inducción Asimétrica, se hace necesario analizar el control culómbico y orbitalario de la misma. Este análisis, que no puede ser cuantizado "a priori", debe pasar por una verificación experimental. El ensayo de un conjunto de variables: disolvente, efectos de los sustituyentes en el sustrato y en la especie reactiva, así como la modificación de la naturaleza del metal nos ha parecido imprescindible para conocer los factores que dominan la estereoselectividad en estos procesos.

3.2.1.1. Control estérico de la Inducción Asimétrica.

En la tabla 4 se recogen los resultados obtenidos para la inducción asimétrica de la aplicación de los modelos de Karabatsos (K^\ddagger), Pérez-Ossorio (P^\ddagger) y Felkin (F^\ddagger), al análisis de las reacciones de 3-fenil-2-butanona 12 y 2-fenilpropanal 11 con bromuro de fenilmagnesio y/o metilmagnesio (Et_2O , a 30°C).

Tabla 4

PREDICCIÓN DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE 11 y 12 CON BROMURO DE FENILMAGNESIO Y/O METILMAGNESIO (Et_2O , a 30°C).

SUSTRATO	ESTADOS DE TRANSICION COMPETITIVOS	ESTEREOSELECTIVIDAD	
		CALCULADA ^{a)}	EXP. (% SR)
<u>11</u>		K^\ddagger I <u>SR</u> > <u>III</u> <u>RR</u>	
		P^\ddagger <u>SR</u> = 62%	78 ± 3
		F^\ddagger I <u>SR</u> > <u>II</u> <u>RR</u>	
<u>11</u>		K^\ddagger IV <u>RR</u> > <u>VI</u> <u>SR</u>	
		P^\ddagger <u>SR</u> = 38%	29 ± 3
		F^\ddagger IV <u>RR</u> > <u>V</u> <u>SR</u>	
<u>12</u>		K^\ddagger VII <u>SR</u> < <u>IX</u> <u>RR</u>	
		P^\ddagger <u>SR</u> = 38%	36 ± 3
		F^\ddagger VII <u>SR</u> > <u>VIII</u> <u>RR</u>	

a) Los ET^\ddagger que compiten según los diferentes modelos para decidir la estereoselectividad son, en el caso de K^\ddagger y P^\ddagger , los definidos geoméricamente en esta tabla. Para F^\ddagger , esta selección se corresponde con una mínima modificación conformacional, que lleva el enlace C-Ph a una disposición antiperiplanar con la dirección del ataque (apartado 2.3.b.).

Para llevar a cabo el cálculo de la estereoselectividad por el método de Pérez-Ossorio (apartado 2.2.) se han tomado como premisas geométricas las definidas en los estados de transición de la tabla 4. El valor de las interacciones de origen estérico que se desarrolla en estos estados de transición, tipificadas como 1,2 gauche y 1,2 eclipsadas, según el entorno de los ángulos diedros (45° - 60° y 0° - 15° respectivamente), se recogen en la tabla 5.

Tabla 5

VALORES DE LAS INTERACCIONES DE ORIGEN ESTERICO (KJ/MOL) EN LOS ET^{\dagger} DEFINIDOS PARA LAS CONDENSACIONES DE PhMgBr y MeMgBr CON 11 Y 12

INTERACCION	KJ/mol	REFERENCIA
(=O — Me) _{1,2e} (a)	0	(82)
(=O — H) _{1,2e} (a)	3,34-4,18	(82)
(=O — Ph) _{1,2e} (a)	1,67-4,18	(82)
(Ph — Me) _{1,2g}	6,27-9,22	(82)
(Me — Me) _{1,2g}	3,55	(82)
("Ph"— Me) _{1,2g} (c)	3,53	(82)
("Ph" — Ph) _{1,2g} (c)	4,15	(37)
("Me"— Me) _{1,2g} (c)	2,60	(47)
("O" — Me) _{1,2g} (b)	6,27	(47)
("O" — Ph) _{1,2g} (b)	12,40	(47)

(a) Según este método (apartados 2.2. y 2.4.), las interacciones tipificadas como 1,2e del átomo de oxígeno carbonílico que están totalmente desarrolladas en el estado inicial, se corrigen por un factor $w=0,9$ en un ET^{\dagger} de tipo trigonal. Los valores relativos tabulados son los referidos a la interacción (=O-Me)_{1,2e}. (b) Complementariamente, las interacciones tipificadas como 1,2g del oxígeno coordinado, que se desarrollan totalmente en el estado final se multiplican por un factor $z=0,1$ en un ET^{\dagger} de tipo trigonal. (c) Son interacciones entre el nucleófilo entrante ("Ph" o "Me") y los grupos que flanquean la dirección de ataque.

Como un ejemplo del método aplicado, en la tabla 6 se ha recogido el cómputo de las interacciones que se desarrollan en los estados de transición definidos para la condensación de bromuro de fenilmagnesio y 3-fenil-2-butanona. Se han seleccionado "a priori" cuatro ET^\ddagger (VII SR, VIII RR, IX RR y IX SR) por considerar que los que resultarían del ataque nucleófilo según VII RR y VIII SR están netamente desfavorecidos. La existencia de un grupo Ph (mayor volumen estérico) flanqueando la dirección del ataque debe ser una opción poco probable.

Tabla 6

COMPUTO DE LAS INTERACCIONES DE ORIGEN ESTERICO QUE SE DESARROLLAN EN LOS ET^\ddagger DEFINIDOS PARA LA CONDENSACION DE PhMgBr Y 3-FENIL-2-BUTANONA. CONTENIDO ENERGETICO DIFERENCIAL, G_i^\ddagger , (KJ/mol) DE LOS ET^\ddagger .

INTERACCION	VII <u>SR</u>	VIII <u>RR</u>	IX <u>RR</u>	IX <u>SR</u>
(=O — Me) _{1,2e}	1	-	-	-
(=O — Ph) _{1,2e}	-	-	1	1
(=O — H) _{1,2e}	-	1	-	-
(Ph — Me) _{1,2g}	1	1	-	-
(Me — Me) _{1,2g}	-	1	1	1
("O" — Ph) _{1,2g}	1	1	1	1
("O" — Me) _{1,2g}	1	-	1	-
("Ph" — Me) _{1,2g}	1	1	-	1
("Ph" — Ph) _{1,2g}	-	-	1	1
G_i^\ddagger	13,12	19,36	12,19	15,10

El cálculo del contenido energético libre relativo (G_1^\ddagger) de los ET^\ddagger , lleva a una selección idéntica a la postulada por Karabatsos, siendo los ET^\ddagger VII SR y IX RR, (tabla 4) aquellos que deciden la estereoquímica del proceso.

La lectura de la tabla 4 nos indica que en la condensación de bromuro de fenilmagnesio con 3-fenil-2-butanona (12) en Et_2O , el modelo de Felkin predice un resultado estereoquímico opuesto al observado. Contrariamente, el modelo de Karabatsos y con él, el de Pérez-Ossorio, permiten obtener una buena concordancia entre el resultado calculado y el experimental. En las condensaciones del 2-fenilpropanal (11) con bromuro de metil y fenilmagnesio, el resultado observado es coherente a partir de cualquiera de los modelos referidos.

Observe, además, que para 12 el efecto ($E_T[30]$) del disolvente incide netamente sobre la estereoselectividad y no en tanta medida, en las condensaciones de 11 con bromuro de metil y fenilmagnesio (tabla 3).

Adicionalmente, el resultado que predice el modelo de Felkin, sobre la base de considerar que III SR está mas estabilizado que VIII RR (12 en la tabla 4), es el mismo que se observa cuando se aumenta el parámetro $E_T[30]$ del disolvente (tabla 3). Teniendo en cuenta, que el estado de transición VII SR supone la entrada del nucleófilo por el lado opuesto al grupo Ph en el centro inductor, ello nos lleva a considerar que esta disposición debe suponer una contribución estabilizante diferencial que se modifica por el disolvente.

Estamos en presencia de un efecto estereodiferenciados inducido por el disolvente que no tiene operatividad práctica en el ET^\dagger VIII RR, por cuanto que esta vía de reacción está netamente desfavorecida según un control estérico de la aproximación (tabla 6). Sin embargo, los estados de transición análogos, en los procesos de condensación de 2-fenilpropanal (11) - ET^\dagger II RR y V SR- representan vías de reacción competitivas con las otras tres consideradas en cada caso, según un análisis de base estérica de la inducción*. Por esta razón, el efecto inducido por el disolvente puede estar compensado internamente para decidir un efecto nulo sobre la estereoselectividad.

En este lugar, queda entonces planteada la necesidad de un triple análisis, estérico, polar y/u orbitalario en aquellos procesos en los que la presencia de un resto fenilo en el centro inductor dirija predominantemente la entrada del nucleófilo según una dirección anti relativa. Si existe un estado de transición en que esta situación es viable desde un punto de vista estérico y no hay una compensación interconformacional que cancele dicha contribución al resultado estereoquímico, el efecto inducido por el disolvente puede decidir netamente el sentido de la inducción.

* Este análisis, que no ha sido incluido en la memoria por razones de brevedad, puede hacerse operando con las magnitudes relacionadas en la tabla 5, siguiendo la definición de los ET^\dagger incluidos en la tabla 4. Desde un punto de vista cualitativo, la participación de II RR y V SR, en cada caso deriva de que el enlace C_1-H evita la acumulación de interacciones que se presentan cuando se sustituye H por CH_3 (12 en la tabla 4).

3.2.1.2. El control polar y/u orbitalario de la inducción asimétrica.

La racionalización de los datos recogidos en la tabla 3 habla en favor de que la interacción ("Ph"-Ph)_{1,2} anti, de naturaleza estabilizante, se pone de relieve al aumentar la polaridad del disolvente.

Anh ha elaborado los orígenes de esta interacción en términos orbitalarios, sobre la base de que la perturbación HOMO(nucleófilo) \leftrightarrow LUMO (C = O) se beneficia de la interacción secundaria entre el enlace $\sigma_{(C-C)\beta}^*$ y el $\pi_{C=O}^*$ (LUMO), cuanto mas próximo a la ortogonalidad se disponga el enlace (C-C) β vs. el enlace $\sigma_{C=O}$ (apartado 2.5.b.).

Teniendo en cuenta el origen de esta interacción, el efecto estereodiferenciador inducido por el disolvente podría estar relacionado, en último término, con una modificación del control orbitalario (HOMO (nucleófilo) \rightarrow LUMO (C=O)).

Adicionalmente, y como se refirió en el apartado 2.5.b, ha sido probado que los sustituyentes con efectos inductivos (-I), tales como el fenilo, dirigen favorablemente la entrada del nucleófilo por la cara proquiral del carbonilo, opuesta a estos grupos. Contrariamente, los grupos con efecto (+I) tales como los restos alquilo, dirigen el ataque sobre la cara del grupo carbonilo mas próxima a los mismos. Este hecho ha sido denominado "efecto de anisotropía eléctrica" y es un efecto estereodiferenciador que podría exaltarse al aumentar el E_T [30] del disolvente, bien porque éste parámetro modifique el efecto

inductivo del resto fenilo en β , o porque su acción sobre el nucleófilo determine distintos requerimientos polares en el mismo. En todo caso, el efecto estereodiferenciador del disolvente, asociado a la presencia de una interacción ("Ph"-Ph)_{1,2anti} nos ha llevado a un estudio experimental de las variables que razonablemente, están implicadas en el valor de esta interacción. Es decir, se han seguido modificaciones estructurales en el resto fenilo del centro inductor y en el resto "Ph" del nucleófilo que no modifiquen formalmente los requerimientos estéricos de los mismos (sustituyentes: Me, OCH₃, F, Cl en meta y para), así como modificaciones en la naturaleza del metal. Asimismo, se ha estudiado el efecto inducido por el disolvente en las reacciones de condensación de 3-fenil-2-butanona y difenilmagnesio (en ausencia de halogenuro de magnesio), con objeto de probar si dicho efecto tiene su origen en una modificación del equilibrio de Schlenck.

3.2.2. Efectos estereodiferenciadores en las reacciones de condensación de 3-aril-2-butanonas y aldehidos 2-arilpropiónicos con compuestos organometálicos.

3.2.2.1. Efectos estereoelectrónicos y estereoselectividad.

La influencia de una modificación estereoelectrónica del fenilo del centro inductor sobre la estereoselectividad, ha sido ensayada en los procesos de condensación de 3-aril-2-butanonas y aldehidos 2-arilpropiónicos con bromuro de fenilmagnesio y bromuro de metilmagnesio en Et₂O, THF y DME. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 7.

Tabla 7

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA (% SR, RS)^{a)} EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE 3-ARIL-2-BUTANONAS Y ALDEHIDOS 2-ARILPROPIONICOS CON PhMgBr Y MeMgBr, a 30°C.

ENTRADA	REACTIVO	SUSTRATO	DISOLVENTE ^{d)}		
			Et ₂ O	THF	DME
1	PhMgBr ^{b)}	<u>11</u>	78	69	63
2	PhMgBr ^{b)}	<u>16</u>	79	73	75
3	PhMgBr ^{b)}	<u>17</u>	76	77	74
4	MeMgBr ^{c)}	<u>11</u>	29	24	24
5	MeMgBr ^{c)}	<u>16</u>	27	29	30
6	MeMgBr ^{c)}	<u>17</u>	31	26	26
7	PhMgBr ^{b)}	<u>12</u>	36	61	73
8	PhMgBr ^{b)}	<u>18</u>	32	62	75
9	PhMgBr ^{b)}	<u>19</u>	33	63	76
10	PhMgBr ^{b)}	<u>20</u>	31	61	77
11	PhMgBr ^{b)}	<u>21</u>	31	62	78
12	PhMgBr ^{b)}	<u>22</u>	34	64	77

a) (\pm 3%). b) Disolución 0,20 M. c) Disolución 0,15 M. d) El magnesiano fue preparado en Et₂O y las reacciones de condensación se llevaron a cabo con cambio de disolvente según se indica en el apartado 2.2.3, II, de la parte experimental.

11: PhCH(CH₃)CHO. 16: p-F-C₆H₄CH(CH₃)CHO. 17: p-Cl-C₆H₄CH(CH₃)CHO.
12: PhCH(CH₃)COCH₃. 18: p-F-C₆H₄CH(CH₃)COCH₃. 19: p-Cl-C₆H₄CH(CH₃)COCH₃.
20: p-CH₃O-C₆H₄CH(CH₃)COCH₃. 21: m-F-C₆H₄CH(CH₃)COCH₃. 22: m-CH₃-C₆H₄CH(CH₃)COCH₃.

Como puede observarse, la modificación estructural -de carácter electrónico- introducida en el resto aromático del centro quiral, no condiciona el control estereoquímico de la reacción. Los valores de la estereoselectividad son sensiblemente los mismos que los hallados para 11 y 12 en los disolventes utilizados.

Este hecho puede tener dos explicaciones alternativas:

- 1^a. Que el efecto diferencial de anisotropía eléctrica sobre la nube π del enlace carbonilo sea despreciable, en función de la distancia de los sustituyentes al centro electrófilo (cinco enlaces en los m-sustituyentes y seis en los para-).
- 2^a. Que la modificación de la interacción secundaria $\sigma_{Ar-C\beta}^* \longleftrightarrow \pi_{C=O}^*$, introducida al variar los sustituyentes, esté minimizada por una influencia neta de otros factores estereodiferenciadores, por ejemplo, los requerimientos estéricos y/o polares de la especie nucleófila en cada disolvente.

Una modificación análoga en la estructura del reactivo de Grignard, nos ha llevado a estimar la importancia de los efectos electrónicos en la especie nucleófila, sobre la estereoselectividad. En la tabla 8 se recogen los resultados obtenidos en las reacciones de condensación de 3-fenil-2-butanona con bromuros de aril-magnesio meta- y para- sustituidos, en Et₂O, THF y DME.

Tabla 8

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA (% SR, RS \pm 3%) EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE 3-FENIL-2-BUTANONA CON BROMUROS DE ARILMAGNESIO ($X-C_6H_4MgBr$), a 30°C.

ENTRADA	X-	σ_1^a (Ref.)	DISOLVENTE		
			Et ₂ O	THF	DME
1	H	0,00 (83)	36	61	73
2	m-Me	0,020 (84)	34	61	78
3	p-Me	0,023 (84)	33	62	79
4	m-MeO	0,340 (84)	29	63	79
5	p-MeO	0,390 (84)	26	-	-
6	m-F	0,490 (84)	23	68	80
7	p-F	0,560 (84)	21	74	80
8	p-CF ₃	0,510 (85)	22	75	80

a) Parámetro de Jaffé corregido por la relación de Exner (86) para la modificación del efecto inductivo de los sustituyentes en meta- y para-, $\sigma_1^p/\sigma_1^m = 1,14$.

En Et₂O se observa una variación neta de quince (± 6) unidades de tanto por ciento en la estereoselectividad que se correlaciona aparentemente con los efectos inductivos de los sustituyentes. Obsérvese que la posición del sustituyente, Me-, F- y MeO- (entradas 2 a 7, tabla 8) no modifica prácticamente la estereoselectividad.

El efecto inductivo de los sustituyentes en para- es sensiblemente el mismo que el que opera en la posición meta- (18).

Por otra parte, si la secuencia en que están ordenados los sustituyentes en la tabla 8 se corresponde con su parámetro σ_I (18) que es una medida del efecto de polarización que causan estos sustituyentes sobre el enlace C-Mg, podemos ver que cuanto mayor es el efecto atractor de electrones del sustituyente, menor es la magnitud de la interacción $(\text{Ph}-\text{"Ar"})_{1,2\text{anti}}$. Obsérvese la variación de la estereoselectividad, en función del carbinol SR, RS, con este efecto (tabla 8).

Teniendo en cuenta que el parámetro ρ de Hammett medido para reacciones de condensación de compuestos de arilmagnesio y benzofenona es menor que cero (41), ello indica que el átomo de magnesio gana una fracción de carga positiva desde el estado inicial al estado de transición, la misma fracción, pero de carga negativa, que gana el carbono anular. Siendo así, los sustituyentes con efecto -I, que disminuyen la reactividad de estos sistemas, modifican la dureza del nucleófilo en el mismo sentido que disminuye la interacción $(\text{Ph}-\text{"Ar"})_{1,2\text{anti}}$.

El valor umbral de la estereoselectividad alcanzado en DME marca el límite del efecto estereodiferenciador de estos sustituyentes. Una correlación lineal* como la indicada en la expresión /18/, permite medir la sensibilidad de la interacción $(\text{Ph}-\text{"Ar"})_{1,2\text{anti}}$ al efecto polar del sustituyente en los procesos estudiados.

$$\ln \frac{(\text{SR/SS})_{\text{ET}_2\text{O}}}{(\text{SR/SS})_{\text{DME}}} = -1,19 \sigma_I - 1,77 \quad (r = 0,98) \quad /18/$$

* Se tomó un valor medio de % RS, SR para DME de 76%.

3.2.2.2. Efecto de la naturaleza del metal sobre la estereoselectividad.

Se han llevado a cabo las reacciones de condensación de los aldehidos 2-arilpropiónicos 11, 16, 17 y de 3-aril-2-butanonas 12, 18 a 22, con metil y fenil litio en Et₂O a 30°C. Los resultados recogidos en la tabla 9 muestran por un lado, que la variable ensayada no causa modificación en el resultado estereoquímico de las condensaciones de los aldehidos 2-arilpropiónicos con metil y fenil litio (comparense las entradas 1-6 de la tabla 7 con las mismas entradas de la tabla 9).

Tabla 9

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA (% SR, RS) EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE LOS ALDEHIDOS 2-ARILPROPIONICOS 11, 16, 17 Y DE 3-ARIL-2-BUTANONAS 12, 18 a 22 CON MeLi Y PhLi EN Et₂O a 30°C.

ENTRADA	REACTIVO	SUSTRATO	% <u>SR</u> , <u>RS</u> (±3%)
1	PhLi ^{a)}	<u>11</u>	78 ^{c)}
2	MeLi ^{b)}	<u>11</u>	29
3	PhLi	<u>16</u>	78
4	MeLi	<u>16</u>	29
5	PhLi	<u>17</u>	77
6	MeLi	<u>17</u>	30
7	PhLi	<u>12</u>	94 ^{d)}
8	PhLi	<u>18</u>	92
9	PhLi	<u>19</u>	94
10	PhLi	<u>20</u>	93
11	PhLi	<u>21</u>	93
12	PhLi	<u>22</u>	94

a) Solución 0,20 M. b) Solución 0,15 M. c) En THF el resultado observado es 76%. d) En DME el resultado observado es 96%.

Nuevamente podemos afirmar que para los aldehidos 2-aril-propiónicos, las variables de origen polar no ejercen un efecto estereodiferenciador sobre la reacción. La causa aludida en el apartado 3.2.1., de que la interacción $(\text{Ph}-\text{Ph})_{1,2\text{anti}}$ no debe estar compensada para que se observe el efecto de las variables que la modifican, puede ser nuevamente invocada aquí para justificar estos resultados.

Por otra parte, para las 3-aril-2-butanonas (entradas 7 a 12 de la tabla 9), observamos que el cambio en la naturaleza del metal, desde PhMgBr a PhLi , lleva la estereoselectividad hasta la formación casi exclusiva del carbinol SR,RS y, esto, con independencia de la naturaleza del sustituyente en el resto arilo del sustrato.

En estas condiciones, de nuevo observamos que el curso estereoquímico de la reacción es insensible a la modificación del arilo en el centro inductor (3.2.2.1.). Sin embargo, el cambio neto de la estereoselectividad, al pasar de una especie nucleófila (PhMgBr) a otra (PhLi), es un punto importante en el análisis de los resultados y en la selección de las variables que permitan el dominio de la estereoselectividad.

Una interpretación de este hecho puede estar relacionada con la diferente reactividad de las especies PhMgBr y PhLi . La mayor separación de cargas del enlace Ph-metal en esta última especie, es una causa reconocida para explicar su mayor reactividad. Ello lleva a resaltar la importancia de este enlace en el ET^\ddagger y, por tanto, que gran parte de la energía desarrollada en el complejo activado sea la requerida para su ruptura.

Si admitimos, según esto, que el ET^\ddagger en la condensación con PhLi está mas próximo a los reactivos que en el caso de que el nucleófilo sea el PhMgBr, los resultados de la tabla 9 indicarían que tiene lugar un elevado control de carga o control del nucleófilo sobre la anisotropía eléctrica del $\pi_{C=O}$.

Incluso, en un ensayo aislado que se realizó con la pretensión de llevar al 100% la estereoselectividad de la reacción de 12 con PhLi, modificando el $E_T[30]$ del disolvente (DME), no obtuvimos modificación sensible del resultado obtenido en éter dietílico (tabla 9).

Así, parece que la mayor dureza del metal ($Li^+ > "Mg"^\ddagger$) (78) que se corresponde con la mayor dureza del nucleófilo condiciona un menor efecto estereodiferenciador del disolvente.

Admitiendo con Ashby un ET^\ddagger tetracentrado -apartado 1.2.1.2- producido por colisión bimolecular de la especie organometálica y el sustrato carbonílico (figura 32), y en el que el nucleófilo ("Ph"), entra por la misma cara diastereotópica del C=O que el resto metálico, podríamos inferir que el desarrollo del enlace O-M polarizado hacia el metal es capaz de introducir un efecto

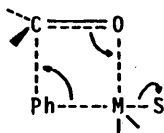


Figura 32

compensatorio en la anisotropía eléctrica del C=O, tanto mayor

cuanto mas desarrollado esté ese enlace.

Entonces, por una parte, cuanto mas próximo al origen de la coordenada de reacción esté el ET^\ddagger , mayor será la cuantía de la interacción $(Ph-"Ph")_{1,2anti}$ ($PhLi > PhMgBr$) y, por otra, cuanto mas solvatada esté la especie organometálica, menor será el desarrollo del enlace O-M en el estado de transición y el curso estereoquímico se decidirá a favor del carbinol SR, RS (variación de la estereoselectividad con el disolvente para la especie reactiva $PhMgBr$ -tabla 3-). La práctica insensibilidad de las reacciones de $PhLi$ a la variación del disolvente puede explicarse por el escaso desarrollo del enlace O-M en un estado de transición muy próximo a reactivos.

3.2.2.3. Efecto de la naturaleza de la especie reactiva en el equilibrio de Schlenck sobre la estereoselectividad.

Un ensayo posterior introducido en este trabajo, al objeto de observar el efecto estereodiferenciador de las especies nucleófilas que compiten en el equilibrio de Schlenck (ecuación /9/ -apartado 1.2.1.1.-) nos llevó a realizar las reacciones de condensación de Ph_2Mg (en ausencia de halogenuro de magnesio) y 3-fenil-2-butanona. En la tabla 10 se han recogido los resultados observados para diferentes disolventes.

Tabla 10

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA (% $\underline{RS}, \underline{SR} \pm 3\%$) EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE $\text{Ph}_2\text{Mg}^{\text{a)}$ CON 3-FENIL-2-BUTANONA EN DIFERENTES DISOLVENTES, a 30 °C.

DISOLVENTE	$E_T [30]$	% $\underline{RS}, \underline{SR}$
Et_2O	34,6	53
1,4 dioxano	36,2	63
THF	37,4	76
DME	38,6	83

a) Solución $\approx 0,20$ M, originada desde la solución filtrada de PhMgBr en éter dietílico-dioxano, una vez precipitado el MgBr_2 . Todas las condensaciones se llevaron a cabo con cambio de disolvente (apartado 2.2.6, II, parte experimental).

Como puede verse, la estereoselectividad es distinta a la observada para la especie " PhMgBr " descrita por el equilibrio de Schlenck (tabla 3). El dominio del carbinol $\underline{SR}, \underline{RS}$ es netamente mas acusado en cada disolvente cuando se trabaja con la especie simétrica (Ph_2Mg) que en el caso anterior.

El ensayo de una correlación lineal entre los observable de la estereoselectividad ($\text{Ln } \underline{SR}/\underline{SS}$) y el parámetro $E_T [30]$ del disolvente para " PhMgBr " y Ph_2Mg (tablas 3 y 10) nos ha llevado a las expresiones /19/ y /20/, respectivamente.

$$\text{Ln } \underline{SR}/\underline{SS} = 0,344 E_T [30] - 12,47 \quad (r = 0,986) \quad /19/$$

$$\text{Ln } \underline{SR}/\underline{SS} = 0,377 E_T [30] - 12,98 \quad (r = 0,991) \quad /20/$$

A la luz de estas expresiones se observa que el efecto inducido por el disolvente, en relación a una y otra especie, es sensiblemente el mismo, no obstante las diferencias absolutas de estereoselectividad que mantienen entre sí.

El que la especie Ph_2Mg conduzca a mayores porcentajes de carbinol SR,RS, puede estar relacionado con la mayor reactividad de esta especie respecto a la especie mixta " PhMgBr " (35)(39). El efecto absoluto de esta no puede evaluarse por coexistir con la especie simétrica según el equilibrio de Schlenck.

Algunos intentos realizados para desplazar el equilibrio hacia la especie mixta, añadiendo un exceso de bromuro de magnesio, no han dado resultados positivos. Una posible enolización catalizada por MgBr_2 puede ser la causa de la ausencia de conversión.

La práctica idéntica de las expresiones /19/ y /20/, es indicativa de que el efecto estereodiferenciador inducido por el disolvente tiene una componente originada en la naturaleza del metal, que puede ser tratada con independencia de otros efectos polares en el nucleófilo (efecto de los sustituyentes). En nuestro caso, las diferencias debidas a un átomo de magnesio coordinado en la especie simétrica y coordinado en la especie mixta parecen ser mínimas.

Hay que indicar que nuestra referencia a la mayor reactividad del Ph_2Mg vs. PhMgBr debe ser tomada con precaución pues se ha extrapolado de los resultados analizados por Ashby para las especies Me_2Mg y MeMgBr . En todo caso este análisis ha sido elabora-

do a partir de esquemas cinéticos que implican el conocimiento independiente de diversas variables. Por otra parte, el nivel de nuestros experimentos no permite extraer información sobre los porcentajes de operatividad de una especie y otra en el equilibrio de Schlenck.

3.3. VERIFICACION DE LAS HIPOTESIS.

Hasta aquí, el doble análisis teórico y experimental al que hemos sometido nuestros resultados nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones.

- La presencia de un resto aromático en el centro α -quiral de un compuesto carbonílico, es condición necesaria pero no suficiente para que pueda existir un control polar de la inducción asimétrica, y esto es así, al menos, mientras no existan otros sustituyentes heteroatómicos con marcado efecto inductivo y/o coordinativo.
- Si el análisis de la estereoselectividad sobre la base de un control estérico de la aproximación, permite seleccionar una vía de reacción en la que se desarrollen interacciones diferenciales de naturaleza estabilizante, del tipo $(\text{Ph-Nu})_{1,2\text{anti}}$, el proceso puede conducirse experimentalmente hacia el predominio del carbinol diastereomérico que procede de dicha vía de ataque.
- Las variables experimentales que optimizan la formación estereoselectiva de este carbinol son:
 - a) Mayor dureza del nucleófilo ($\text{PhLi} > \text{Ph}_2\text{Mg} > \text{PhMgBr}$).

- b) La elección de un disolvente con un elevado valor del $E_T[30]$ en las especies nucleófilas mas blandas. Por el contrario, las condiciones que determinan la formación estereoselectiva del carbinol diastereomérico que procede por la vía de ataque con un mínimo desarrollo de factores estabilizantes de tipo polar son:
- a) Nucleófilos blandos o muy covalentes con un resto metálico ampliamente coordinativo*.
 - b) Disolventes hidrocarbonados con un bajo valor de $E_T[30]$.

Estas condiciones que, a modo de hipótesis de trabajo, se han elaborado en esta memoria, se han sometido a verificación con dos tipos de experimentos.

Primero, buscando el ablandamiento de la especie organomagnésica por la adición de sales de Cu^I y Fe^{III} . La valoración de los resultados, incluidos en la tabla 11, tienen un efecto positivo sobre la hipótesis de que la inducción de un mecanismo radicalico (especie mas blanda), debe conseguir una estereodiferenciación a favor del carbinol SS,RR, si el disolvente utilizado posee un valor bajo de su $E_T[30]$ (entradas 1 y 2).

* En este sentido las alquilaciones con compuestos de Zn, Al y "ate-complex" de Li y Mg deben ser especies adecuadas y susceptibles de experimentación.

Tabla 11

EFFECTO DE LA ADICION DE SALES DE METALES DE TRANSICION SOBRE LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE 3-FENIL-2-BUTANONA CON BROMURO DE FENILMAGNESIO, a 30°C.

ENTRADA	SAL	PhMgBr / SAL	DISOLVENTE	%SR,RS±3%
1	CuI	20/1	Et ₂ O	26
2	FeCl ₃	20/1	Et ₂ O	26
3	FeCl ₃	20/1	DME	82
4 ^a)	CuI	2/1	Et ₂ O	-

a) La formación estequiométrica de la especie trifenilcuprato de litio no dió lugar a conversión.

Adicionalmente, la utilización de un disolvente con un $[E_T(30)]$ elevado (entrada 3), en las mismas condiciones, debe originar una variación importante de la estereoselectividad (entrada 2 y 3). Este resultado es concurrente con un efecto inducido por el disolvente de mayor cuantía que el observado en condiciones heterolíticas (tabla 3). Ello pone de manifiesto que, para las especies blandas, la naturaleza del disolvente es un factor predominante en el dominio de la estereoselectividad.

No obstante, estos experimentos representan simplemente los inicios de un trabajo que pretende una variación mas amplia y dirigida de estas especies, siempre en el dominio de una buena conversión.

En segundo lugar, hemos analizado la influencia estereodiferenciadora de los alquil litio, MeLi y PhLi, en procesos estudia-

dos por nuestro grupo de trabajo bajo la acción de los organo-magnésicos respectivos.

El objetivo ha sido no solo el de comprobar nuestras conclusiones, sino llevar éstas a nivel de hipótesis de trabajo para conseguir síntesis altamente estereoselectivas de carbinos diastereoméricos.

Así, se han elegido dos sustratos 1,2-difenilpropanona 13, 3,4-difenil-3-metil-2-butanona 14 y 1,2,3-trifenil-2-metil-1-propanona 15.

El primero, origina por condensación con un metilmetal, los mismos carbinos diastereoméricos que han sido obtenidos en las condensaciones de 12 con fenil litio y especies de fenilmagnesio (apartado 3.2.). 14 y 15 son compuestos carbonílicos que por condensación con fenil- y metil- derivados, respectivamente, dan lugar a la misma pareja de carbinos diastereoméricos-SR,RS-2,3,4-trifenil-3-metil-2-butanol.

3.3.1. Síntesis altamente estereoselectiva de SS,RR-2,3-difenil-2-butanol.

La reacción de 1,2-difenilpropanona 13 con bromuro de metilmagnesio ha sido analizado anteriormente por nuestro grupo de trabajo, en Et_2O y THF (47)(46). En estos disolventes también se ha medido el efecto polar de los sustituyentes en el anillo aromático unido directamente al grupo carbonilo (m- y p- sustituyentes), sobre la reactividad y el curso estereoquímico.

De estos experimentos sobresalen tres hechos:

- 1) Que la estereoselectividad es prácticamente insensible a los efectos polares en el resto aromático (tabla 12, entradas 7 a 12).
- 2) Que el efecto polar de estos sustituyentes sobre la velocidad de la reacción se ajusta a una correlación de Hammett.
- 3) Que la variación del disolvente desde éter dietílico a THF, no cambia sensiblemente la estereoselectividad.

Por nuestra parte se han extendido los experimentos con la especie bromuro de metilmagnesio a diferentes disolventes y también se ha utilizado MeLi en éter dietílico (tabla 12, entradas 1 a 6 y 13 respectivamente).

Tabla 12

ESTEREOSELECTIVIDAD (% SS,RR) EN LAS REACCIONES DE 1-ARIL-2-FENILPROPANONA CON ESPECIES DE METILMETAL EN DIFERENTES DISOLVENTES, a 30°C.

ENTRADA	1-ARIL	REACTIVO	DISOLVENTE	% <u>SS,RR</u> ± 3%	REFERENCIA
1	C ₆ H ₅	MeMgBr ^{a)}	Pr ¹ ₂ O	88	Este trabajo
2	C ₆ H ₅	MeMgBr	Et ₂ O	87	Este trabajo(47)
3	C ₆ H ₅	MeMgBr	1,4diox.	85	Este trabajo
4	C ₆ H ₅	MeMgBr	THF	91	Este trabajo(47)
5	C ₆ H ₅	MeMgBr	Diglime	91	Este trabajo
6	C ₆ H ₅	MeMgBr	DME	92	Este trabajo
7	p-CH ₃ -C ₆ H ₅	MeMgBr	Et ₂ O	91	(47)
8	m-CH ₃ -C ₆ H ₅	MeMgBr	Et ₂ O	88	(47)
9	p-F-C ₆ H ₅	MeMgBr	Et ₂ O	88	(47)
10	m-F-C ₆ H ₅	MeMgBr	Et ₂ O	85	(47)
11	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅	MeMgBr	Et ₂ O	84	(47)
12	m-CH ₃ O-C ₆ H ₅	MeMgBr	Et ₂ O	88	(47)
13	C ₆ H ₅	MeLi ^{b)}	Et ₂ O	97	Este trabajo

a) Solución 0,15 M. b) Solución 0,15 M.

Así, puede observarse, que aunque se trata de introducir variables en un margen estrecho de observación (% SS,RR muy elevado desde Et₂O), el sistema manifiesta alguna sensibilidad al efecto del disolvente para la especie MeMgBr (entradas 1 a 6, tabla 12) y al control del nucleófilo (MeLi vs. MeMgBr en Et₂O, entradas 2 vs. 13 de la tabla 12). Con MeLi la estereoselectividad observada es muy elevada y condiciona la formación casi exclusiva del SS,RR-2,3-difenil-2-butanol. Este carbinol es diastereomérico del logrado a partir de 12 con fenil litio (entrada 3, tabla 9).

Con independencia de la validez de las anteriores discusiones sobre este sistema (46)(47), que están soportadas en la consideración de dos estados de transición competitivos XII SS y XII RS (figura 33), las hipótesis elaboradas en este trabajo permiten dar

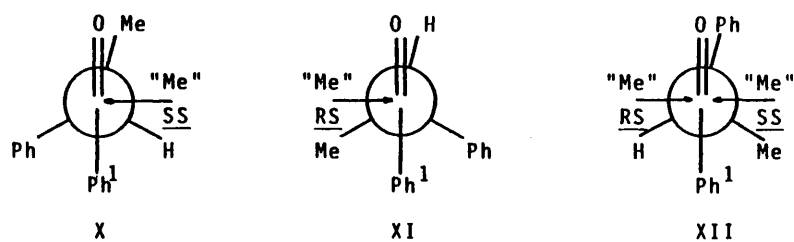


Figura 33

una justificación alternativa para la estereoselectividad en función de los estados de transición X SS vs. XII RS. Observese el paralelismo formal que existe entre este caso y el recogido en el apartado 3.2.1. (entrada 3, tabla 4). Si bien allí el estado de transición VII SR -estereoanálogo al X SS- resultaba competitivo

con el IX SS -estereoanálogo al XII RS- a nivel de inestabilidad relativa de origen estérico, aquí la cuestión se presenta mas dramática para aceptar la competencia X SS vs. XII RS sobre el mismo criterio. Obsérvese que la presencia de una interacción $(\text{Ph-Ph}^1)_{1,2g}$ debe imponer una elevada restricción al desarrollo de X SS.

Contrariamente la selección de XII RS vs. XII SS explica difícilmente la estereoselectividad observada sobre la base de un estado de transición parecido a reactivos.

El compromiso puede resolverse aceptando la primera solución -X SS vs. XII RS- si admitimos que en X, para aliviar la tensión estérica $(\text{Ph-Ph}^1)_{1,2g}$, tiene lugar una modificación conformacional que sitúa ambos grupos segun un ángulo diedro de 90° . Ello nos llevaría a admitir con Felkin que, en este caso, esta es la conformación reactiva.

Según esto, el ET^\ddagger X SS ve rebajada su energía de inestabilización estérica por un efecto de antiperiplanaridad. Recordemos que este efecto definido por Anh, tiene su origen en el control orbitalario de la reacción (interacción LUMO (π_{CO}^*) \leftarrow HOMO (nuc)) y en el desarrollo de interacciones secundarias que por afectar el valor propio de la energía del LUMO, favorecen este tipo de control. Nos referimos a la interacción ($\sigma_{\text{C2-Ph}}^* \longrightarrow \pi_{\text{CO}}^*$) que alcanza un valor máximo cuando el enlace C2-Ph es ortogonal con el $\sigma_{\text{C-O}}$.

En este sistema, cabe esperar una elevada magnitud para la componente orbitalaria de la reacción ya que se trata de una aril-

cetona vs. 12, dialquilcetona. Es conocido que un efecto de coplanaridad del grupo carbonilo con el resto Ph^1 disminuye el valor del LUMO. Así, la antiperiplanaridad, como consecuencia de este control, debe condicionar en gran parte la estereoselectividad a favor del carbinol SS.

Si a este efecto se añade, el de anisotropía de la nube π_{CO} que tiene su origen en el efecto inductivo del Ph, nuevamente encontramos justificación para el resultado observado con MeLi -reactivo mas duro que MeMgBr- sobre la estereoselectividad.

Segun esto, y mientras los efectos estabilizadores de origen polar vayan en el mismo sentido que los orbitalarios (en el caso de las cetonas 12 y 13), cualquiera que sea la magnitud relativa de los mismos; las hipótesis obtenidas de los experimentos sobre 12 y derivados siguen teniendo vigencia.

3.3.2. Síntesis altamente estereoselectivas de SS,RR y SR,RS-2,3,4-trifenil-3-metil-2-butanol.

La reacción de 1,2,3-trifenil-2-metil-1-propanona 15 con MeMgBr (en Et_2O y THF) ha sido igualmente analizada por nuestro grupo de trabajo (87) (entradas 1 y 2, tabla 13). En la misma tabla se recogen los datos obtenidos por nosotros en su condensación con MeLi y en la de 3,4-difenil-3-metil-2-butanona 14 con PhLi.

Tabla 13

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA (% SS, RR) EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE 1,2,3-TRIFENIL-2-METIL-1-PROPANONA 15 Y 3,4-DIFENIL-3-METIL-2-BUTANONA 14 CON METILMETAL Y FENIL LITIO, RESPECTIVAMENTE, a 30°C.

ENTRADA	SUSTRATO	REACTIVO	DISOLVENTE	% <u>SS</u> , <u>RR</u> ±3%	REFERENCIA
1	<u>15</u>	MeMgBr ^{a)}	Et ₂ O	63	(87)
2	<u>15</u>	MeMgBr ^{a)}	THF	72	(87)
3	<u>15</u>	MeLi ^{b)}	Et ₂ O	98	Este trabajo
4	<u>14</u>	PhLi ^{c)}	Et ₂ O	8	Este trabajo

a) Solución 0,15 M. b) Solución 0,15 M. c) Solución 0,20 M.

El análisis de estos resultados ha permitido seleccionar dos ET[†] competitivos, desde un origen estérico de su inestabilización diferencial (figura 34). La extensión de los experimentos a la utilización de MeLi (entrada 3) nuevamente ha hecho resaltar la importancia de las interacciones estereodiferenciadoras de origen electrónico.

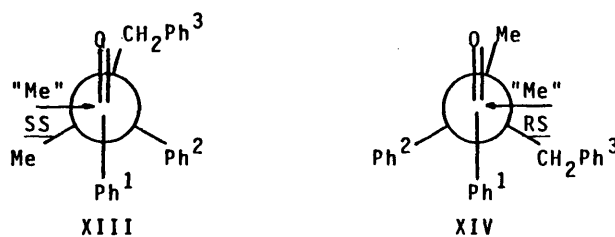


Figura 34

Así, la obtención mayoritaria del carbinol SS,RR destaca que la interacción $(\text{Ph}^2\text{-"Me"})_{1,2\text{anti}}$ debe ser diferencial de uno a otro estado de transición. Obsérvese que esta interacción está presente en los dos estados de transición considerados. En este caso la presencia de un nuevo resto aromático $\text{-Ph}^3\text{-}$ conformando el grupo bencilo en el centro inductor, puede ser el origen intrínseco de esa diferenciación.

En efecto, basta considerar que la anisotropía sobre el π_{CO} en XIV está parcialmente simetrizada por $\text{-CH}_2\text{Ph(-I)}$ y no así en el XIII, para que la dureza del reactivo favorezca diferencialmente el estado de transición XIII vs. XIV. Obsérvese que ya el efecto del disolvente (entradas 1 y 2, tabla 13) permitía observar el sentido de la inducción.

Cuando la 3,4-difenil-3-metil-2-butanona se sometió a la acción del PhLi (entrada 4, tabla 13), nuevamente se observó una neta estereoselectividad en el carbinol SR, RS-2,3,4-trifenil-3-metil-2-butanol. Evidentemente, el cambio introducido en la proquiralidad del CO permite discutir este resultado a partir de los estados de transición XV y XVI (figura 35), estereoanálogos a los anteriores, y en función de las mismas consideraciones.

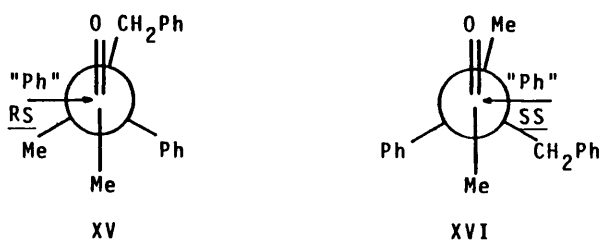


Figura 35

B I B L I O G R A F I A

1. E. C. ASHBY, F. R. DOBBS and H. P. HOPKINS. J. Am. Chem. Soc., 95, 2823 (1973).
2. Ibid. J. Am. Chem. Soc., 97, 3158 (1975).
3. J. R. BOONE and E. C. ASHBY. Top. Stereochem., 11, 53 (1979).
4. E. C. ASHBY and J. R. BOONE. J. Am. Chem. Soc., 98, 5524 (1976).
5. K. E. WIEGUERS and S. G. SMITH. J. Am. Chem. Soc., 99, 1480 (1977).
6. H. HAUBENSTOCK and E. L. ELIEL. J. Am. Chem. Soc., 84, 2363 (1962).
7. H. C. BROWN and R. F. McFARLIN. J. Am. Chem. Soc., 80, 5372 (1958).
8. E. C. ASHBY and J. R. BOONE. J. Org. Chem., 41, 2890 (1976).
9. J. L. PIERRE and H. HANDEL. Tetrahedron 31, 2795 (1975).
10. Ibid. Tetrahedron Letters, 2029 (1976).
11. A. LOUPY, J. SEYDEN-PENNE and B. TCHOUBAR., Tetrahedron Letters, 1677 (1976).
12. K. E. WIEGUERS and S. G. SMITH. J. Org. Chem., 43, 1126 (1978).
13. NGUYEN TRON ANH and O. EISENSTEIN. Tetrahedron Letters, 155 (1976).
14. Ibid. Nouveau Journal de Chimie, 1, 61 (1976).



15. D. C. WIGFIELD and D. J. PHELPS. Tetrahedron, 35, 449 (1979).
16. D. C. WIGFIELD and F. W. GOWLAND. Tetrahedron Letters, 2209 (1979).
17. J. M. LEFOUR and A. LOUPY. Tetrahedron, 34, 2597 (1978).
18. a) "Advances in Linear Free Energy Relationships" Ed. N. B. CHAPMAN and J. SHORTER. Plenum Press. London (1972).
b) "The Hammett equation". C. D. JOHNSON. Cambridge U. P. (1973).
c) "Correlation Analysis in Chemistry" Ed. N. B. CHAPMAN and J. SHORTER. Plenum Press. N. Y. (1978).
19. D. C. AYRES, R. SAWDAYE and D. N. KIRK. J. Chem. Soc., B, 1133 (1970).
20. W. SCHLENK and W. SCHLENK. J. Chem. Ber., 62, (1929)
21. a) E. C. ASHBY and W. E. BECKER. J. Am. Chem. Soc., 85, 118 (1963).
b) E. C. ASHBY and M. B. SMITH. J. Am. Chem. Soc., 86, 4363 (1964).
22. R. M. SALINGER and H. S. MOSHER. J. Am. Chem. Soc., 86, 1782 (1964).
23. a) F. W. WALKER and E. C. ASHBY. J. Am. Chem. Soc., 91, 3845 (1969).
b) E. C. ASHBY, J. Am. Chem. Soc., 87, 2509 (1965).
c) J. DUCOM. Bull. Soc. Chim. Fr., 3529 (1971).

24. A. D. VREUGDENHILL, C. BLOMBERG. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 82, 461 (1963).
25. E. C. ASHBY, J. LAEMMLE and H. M. NEUMANN. *Acc. Chem. Res.*, 7, 272 (1974).
26. P. VOORBERGEN, C. BLOMBERG and F. BICKILHAUPT. *J. Org. Chem.*, 40, 225 (1972).
27. E. C. ASHBY. *Bull Soc. Chim. Fr.*, 2133 (1972).
28. S. G. SMITH. *Tetrahedron Letters*. 409 (1963).
29. J. BILLET and S. G. SMITH. *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4108 (1968).
30. J. MEISENHEINER and J. CASPER. *J. Chem. Ber.*, 54B 1655 (1921).
31. C. G. SWAIN and H. B. BOYLES. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 870 (1951).
32. C. BLOMBERG and M. S. MOSHER. *J. Org. Chem.*, 13, 519 (1968).
33. J. F. FAUVARQUE, E. ROUGET. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*. 267, 1355 (1968).
34. T. HÖLM and I. CROSSLAND. *Acta Chem. Scand.*, 25, 59 (1971).
35. E. C. ASHBY, J. LAEMMLE and H. M. NEUMANN. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 5421 (1972).
36. a) E. C. ASHBY and T. L. WIESEMANN. *J. Am. Chem Soc.*, 100, 189 (1978).
b) E. C. ASHBY, J. D. BUNLER, I. G. LOPP, T. L. WIESEMANN, J. S. BOWERS, J. LAEMMLE. *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6561 (1976).

37. A. PEREZ RUBALCABA. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1977.
38. H. M. NEUMANN, J. LAEMMLE and E. C. ASHBY. J. Am. Chem. Soc., 95, 2597 (1973).
39. E. C. ASHBY, H. M. NEUMANN, F. W. WALKER, J. LAEMMLE and L. C. CHAO. J. Am. Chem. Soc., 95, 3330 (1973).
40. J. KOPPEL, A. TUULMETS. Reakts Sposobnost Org. Soedin., 7(4), 1187 (1970).
41. T. HOLM. Acta Chem. Scand., 23, 579 (1969).
42. R. E. DESSY and R. M. SALINGER. J. Org. Chem., 26, 3519 (1961).
43. C. G. SWAIN. J. Am. Chem. Soc., 69, 2306 (1947).
44. R. M. LEWIS and J. R. WRIGHT. J. Org. Chem., 17, 1257 (1952).
45. E. I. BECKER and I. D. CITRON. Can. J. Chem., 41, 1260 (1963).
46. M. LASPERAS, A. PEREZ RUBALCABA, R. PEREZ-OSSORIO y M. L. QUIROGA. An. Quím., 76, 191 (1980).
47. M. LASPERAS, A. PEREZ RUBALCABA and M. L. QUIROGA. Tetrahedron, 36, 3403 (1980).
48. H. L. LEWIS and T. L. BROWN. J. Am. Chem. Soc., 92, 4664 (1970).
49. P. WEST and R. WAACK. J. Am. Chem. Soc., 89, 4395 (1967).
50. S. G. SMITH, L. F. CHARBONNEAU, D. P. NOVAK and J. L. BROWN. J. Am. Chem. Soc., 94, 7059 (1972).
51. E. C. ASHBY and J. T. LAEMMLE. Chem. Rev., 75, 521 (1975).

52. E. C. ASHBY and S. A. NODING. J. Org. Chem., 44, 4371 (1979).
53. E. L. ELIEL and R. S. RO. J. Am. Chem. Soc., 79, 5992 (1957).
54. W. C. DAUBEN, G. J. FONKEN and D. S. NOYCE. J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 (1956).
55. H. C. BROWN and H. R. DECK. J. Am. Chem. Soc., 87, 5620 (1965).
56. E. L. ELIEL and S. R. SCHROEDER. J. Am. Chem. Soc., 87, 5031 (1965).
57. a) M. CHEREST, H. FELKIN and N. PRUDENT. Tetrahedron Letters, 2199 (1968).
b) M. CHEREST and H. FELKIN. Ibid, 2205 (1968).
c) M. CHEREST, H. FELKIN and C. FRAJERMAN. Ibid. 379 (1971).
d) M. CHEREST and H. FELKIN. Ibid. 383 (1971).
58. "Stereochemistry of Carbon Compounds" E. L. ELIEL. McGraw-Hill. N. Y. (1962).
59. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO. An. Quim., 68, 1411 (1972).
60. D. J. CRAM and F. A. ABD ELHAFEZ. J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).
61. T. J. LEITEREG and D. J. CRAM. J. Am. Chem. Soc., 90, 4019 (1968).
62. A. GOSSAUER y R. PEREZ-OSSORIO. An. Quim., LIX(B), 184 (1963).
63. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO. An. Quim., 65, 791 (1969).

64. G. J. KARABATSOS and N. HSI. J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
65. G. J. KARABATSOS. J. Am. Chem. Soc., 89, 1367 (1967).
66. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO. An. Quím., 68, 1411 (1972).
67. a) F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ-OSSORIO y M. L. QUIROGA. An. Quím., 70, 917 (1974).
b) C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO. An. Quím., 72, 661 (1976).
c) C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ-OSSORIO y M. L. QUIROGA. Tetrahedron Letters, 2715 (1973).
68. D. J. CRAM and K. R. KOPECKY. J. Am. Chem. Soc., 81, 2748 (1959).
69. J. H. STOCKER, P. SIDISUNTHORN, P. M. BENJAMIN and C. J. COLLINS. J. Am. Chem. Soc., 82, 3913 (1960).
70. J. W. CONFORTH, R. M. CONFORTH and K. K. MATHEWS. J. Chem. Soc., 112 (1959).
71. a) J. KLEIN. Tetrahedron Letters, 4307 (1973).
b) J. KLEIN and H. STOLLAR. Tetrahedron, 30, 2541 (1975).
c) J. KLEIN. Tetrahedron, 30, 3349 (1975).
72. N. T. ANH, O. EISENSTEIN, J. M. LEFOUR and M. R. TRAN HUU DAU. J. Am. Chem. Soc., 95, 6146 (1973).

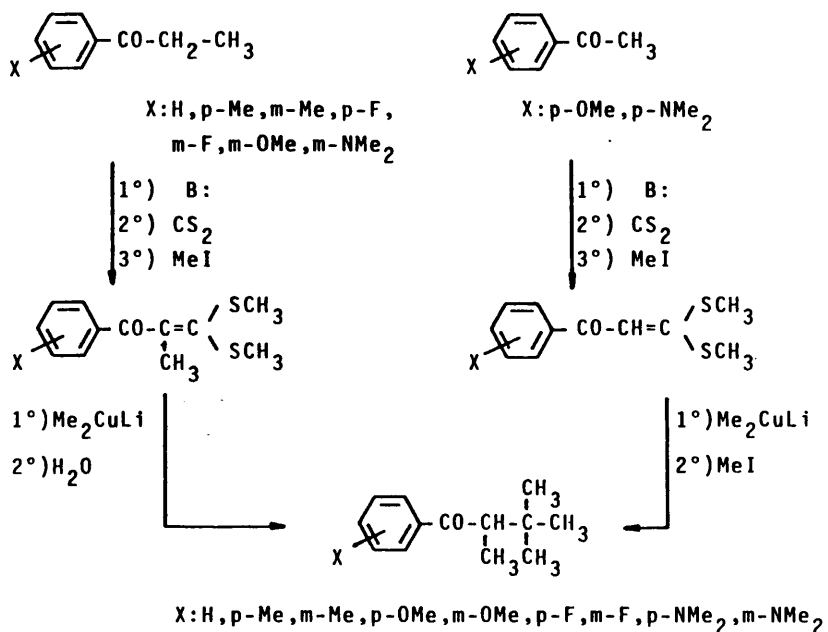
73. C. LIOTTA. Tetrahedron Letters, 519 (1975).
74. H. B. BURGI, J. M. LENH and G. WIPFF. J. Am. Chem. Soc., 96, 1956 (1974).
75. H. HANDEL and J. L. PIERRE. Tetrahedron Letters, 2029 (1976).
76. M. CHEREST, H. FELKIN and P. TACHEAU. J. C. S. Chem. Comm., 372 (1977).
77. J. ROYER. Tetrahedron Letters, 1343 (1978).
78. NGUYEN TRONG ANH. Topics in Current Chemistry, 88, 145 (1980).
79. F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ-OSSORIO y J. PLUMET. An. Quim. 71, 208 (1975).
80. Trabajos no publicados del Departamento.
81. "Solvent effects in Organic Chemistry" C. REICHARDT. Weinheim, N. Y. Verlag Chemie (1978).
82. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO. An. Quim., 71, 412 (1975).
83. M. CHARTON. J. Org. Chem. 29, 1222 (1964).
84. C. A. GROB and M. G. SCHLAGETER. Helv. Chim. Acta, 57, 509 (1974).
85. S. EMRENSON, R. T.C. BROWNLEE and R. W. TAFT. Progr. Phys. Org. Chem., 10, 1 (1973).
86. O. EXNER. Coll. Czech. Chem. Comm., 31, 65 (1966).
87. M. LASPERAS, R. PEREZ-OSSORIO, A. PEREZ RUBALCABA y M. L QUIROGA. An. Quim. , en prensa.

PARTE EXPERIMENTAL

I. REACCIONES DE REDUCCION DE COMPUESTOS CARBONILICOS CON TETRAHIDRUROALUMIHATO DE LITIO.

1. SINTESIS DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONAS.

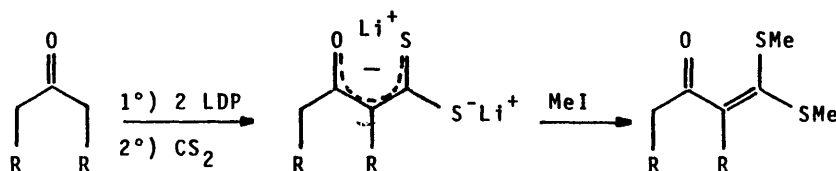
Para poder llevar a cabo el presente trabajo ha sido preciso sintetizar las 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas (X : H 1, p-Me 2, m-Me 3, p-OMe 4, m-OMe 5, p-F 6, m-F 7, p-NMe₂ 8, m-NMe₂ 9). Su preparación se llevó a cabo por líneas de síntesis paralelas, que se esquematizan a continuación, a partir de propiofenonas o acetofenonas sustituidas. La obtención de estas se realizó por métodos convencionales que se detallan en los apartados correspondientes.



1.1. METODOS DE SINTESIS.

1.1.1. Formación de α -dimetilmercapto metilen derivados de cetonas.

Corey y Chen (1) han descrito la preparación de α -di-metilmercapto metilen derivados de cetonas a partir del enolato de litio correspondiente, sulfuro de carbono y yoduro de metilo (Esquema 1), utilizando como sistema base/disolvente, el 4-metil-2,6-di-t-butil-fenóxido de litio (LDP) en éter dietílico. Estos derivados son intermedios de síntesis muy útiles en la formación de enlaces C-C y C=C.

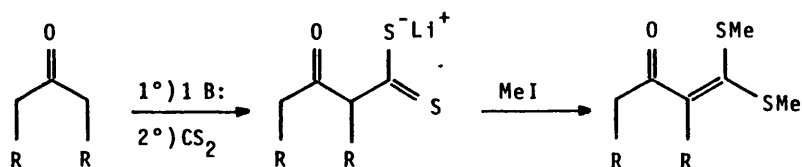


Esquema 1

Nosotros hemos comprobado que con arilcetonas estas condiciones no son óptimas, en lo que se refiere a la conversión de la cetona (60%). Una, posible causa podría ser la insolubilidad en el medio de reacción del enolato de litio intermedio. Así, un cambio de disolvente, a tetrahidrofurano (THF), permitió observar la total solubilidad de aquel intermedio con conversiones prácticamente cuantitativas.

En un estudio posterior (2) se optimizaron las condiciones experimentales para evitar problemas de difuncionalización

en cetonas simétricas. Pudo ponerse de manifiesto la innecesaria utilización de dos equivalentes de base por uno de cetona ya que, con un solo equivalente, las conversiones eran óptimas. Esto es así, porque 1 (Esquema 2) es una especie nucleófila que por tra-



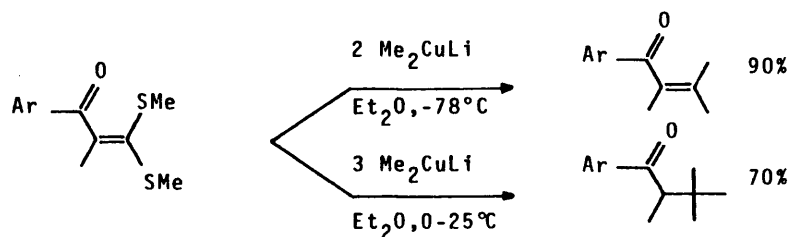
Esquema 2

tamiento con yoduro de metilo conduce al α-dimetilmercapto metileno derivado, con excelentes conversiones.

Se probaron asimismo otros sistemas base/disolvente (LDA/THF, LDA/DME, LDA/HMPT, NaH/THF) observándose con todos ellos, con versiones prácticamente cuantitativas.

1.1.2. Reacción de dimetilcuprato de litio con α-dimetilmercapto metilen derivados de cetonas.

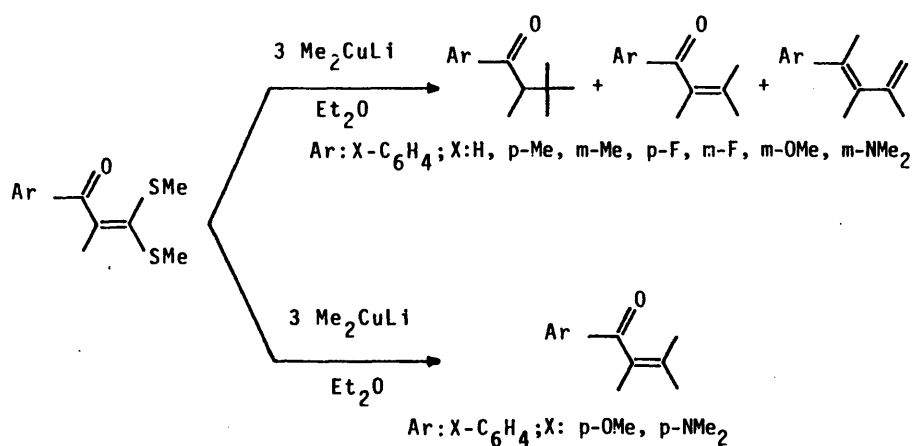
La obtención de las cetonas buscadas se siguió por el procedimiento descrito por Corey (1) (Esquema 3). La adición de dime-



Esquema 3

tilcuprato de litio, formado a partir de yoduro cuproso y metil litio en éter dietílico, permite llegar hasta la enona y/o hasta la arilcetona.

Este procedimiento se siguió para los casos indicados en el esquema 4. Los rendimientos oscilaron alrededor del 70% detectándose pequeñas cantidades de enona sin convertir y del dieno procedente de la deshidratación del alcohol, obtenido vía adición 1,2 a la enona (Esquema 4).

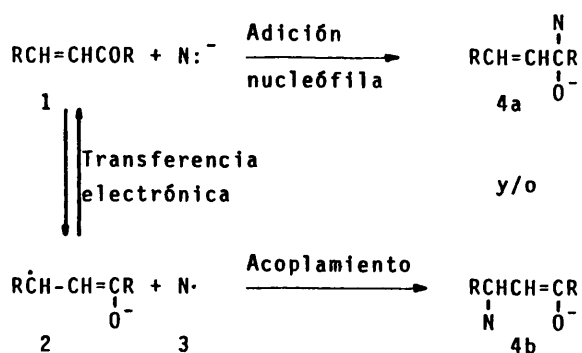


Esquema 4

En cambio cuando los sustituyentes fueron p-OMe y p-NMe₂ solo se aisló la enona, sin que en ningún caso se produjese la adición 1,4. Esto es debido, posiblemente, como indica House (3), al diferente potencial de reducción de estas enonas sustituidas, con sustituyentes tales, como p-OMe y p-NMe₂.

House (3) refiere en su estudio, que la adición conjugada de organocupratos de litio a compuestos carbonílicos α,β no satu-

rados es un proceso en dos etapas siendo la inicial una transferencia monoelectrónica del organocuprato al compuesto carbonílico. El mecanismo alternativo, de adición nucleófila de 1 (Esquema 5) para formar 4, no es operativo, tanto por la gran preferencia ci-



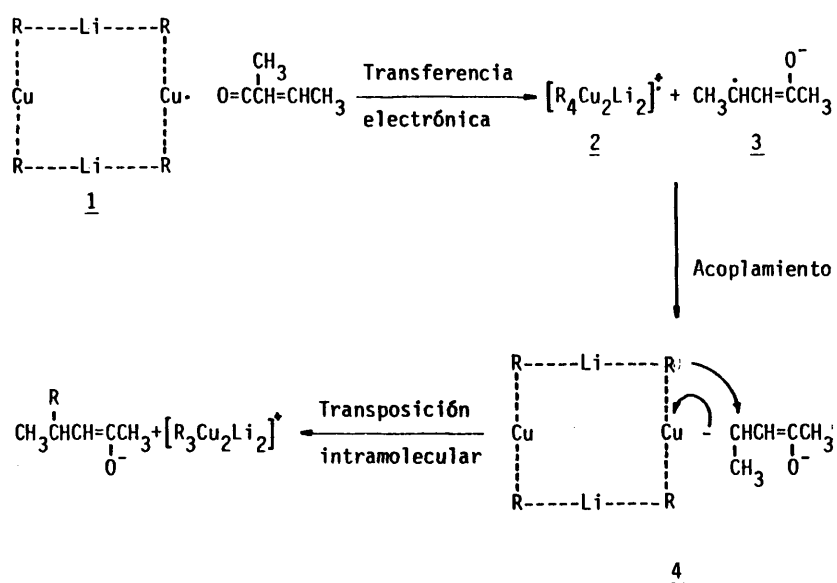
Esquema 5

nética de los organocupratos para dar la adición conjugada frente a la adición 1,2, como por diferentes pruebas directas aportadas por el autor.

House postula el mecanismo indicado en el esquema 6, que tiene en cuenta los siguientes hechos experimentales:

1° La especie reactiva es el dímero 1 ya que, tanto el organocúprico, como el organolítico presentan estructuras tetraméricas con los grupos alquilo como puentes de la asociación.

2° La transferencia del resto R al sustrato-enona-, sucede vía la formación de un complejo 4 que se transpone intramolecularmente ($[\text{R}]_{1,2}$) para dar el producto carbonílico y la forma oxidada del reactivo. Ello está de acuerdo con el hecho de que cuan-



Esquema 6

do se utilizan dialquilcupratos de litio quirales, se retiene la configuración del resto R en el producto.

3° La etapa determinante de la velocidad es la primera, por cuanto que las enonas con elevado potencial de reducción (E_0) no son reactivas a la adición 1,4. En efecto, enonas con potenciales de reducción superiores (más negativos) de -2,35V no reaccionan.

Desde un análisis semiempírico House establece las contribuciones de grupo relacionadas a continuación para el cálculo del potencial de reducción de enonas.

Para que la reacción tenga lugar debe existir un valor pa-

ESTIMACION DEL E_{red} PARA COMPUESTOS CARBONILICOS α, β NO SATURADOS.

$ \begin{array}{c} R_1 - C - C = C \\ \parallel \quad \quad / \backslash \\ O \quad R_2 \quad R_3 \quad R_4 \end{array} $	Valor base - 1,9 V		
	INCREMENTO (V)		
SUSTITUYENTE	R_1	R_2	R_3 o R_4
Alquilo	-0,1	-0,1	-0,1
Primer alcoxí	-0,3	0	-0,3
Primer fenilo	+0,4	+0,1	+0,4

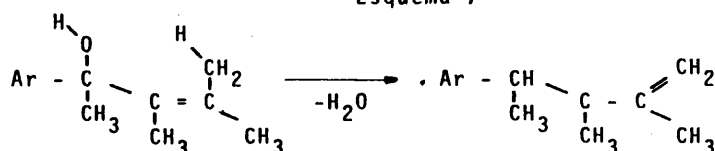
ra el potencial de reducci3n de la enona por debajo del cr3tico.

Este valor umbral ha sido determinado frente a distintos organocupratos de litio. Así, con $(alil)_2 CuLi$, el (E_0) cr3tico es -2,1V; para Ph_2CuLi , -2,3V; para Me_2CuLi , -2,35V y para $(vinil)_2 CuLi$, -2,4V.

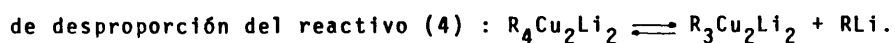
En nuestro caso, la falta de reactividad de las enonas p- OCH_3 y p- $N(CH_3)_2$ sustituidas, puede guardar relaci3n con un valor de su potencial de reducci3n superior al cr3tico (m3s negativo de -2,35V).

Por otra parte, la obtenci3n de peque1as cantidades de dieno (Esquema 4) se explica como resultado del siguiente proceso de deshidrataci3n (Esquema 7). Este alcohol resulta de la adici3n

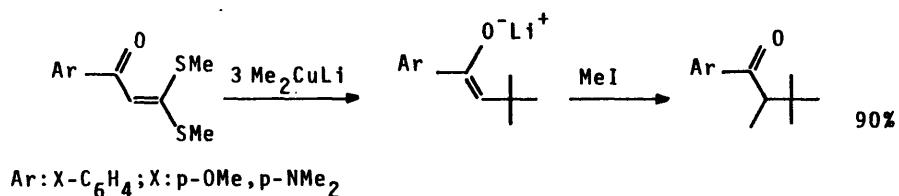
Esquema 7



de una peque1a concentraci3n de metil litio presente en el equilibrio



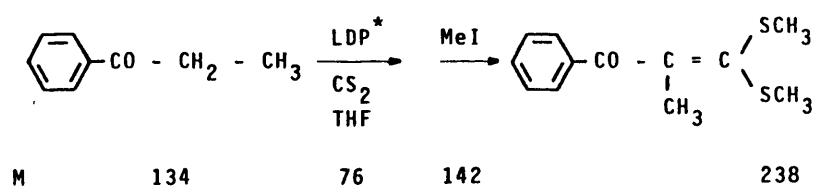
El problema de la síntesis de las arilcetonas p-OMe y p-NMe₂ se resolvió como se indica en el apartado 1. Se sintetizaron los α-dimetilmercapto metilen derivados de las acetofenonas sustituidas por p-OMe y p-NMe₂, pensando que la eliminación de un grupo metilo rebajaría el E_{red} de la enona (-0,1V según los valores dados por House), de tal forma que la adición 1,4 fuese posible. Una vez conseguida la adición 1,4, el enolato resultante antes de hidrólisis se metiló con yoduro de metilo, paso que ya se había realizado por Posner y col. (5) para la alquilación de iones enolato generados regioespecíficamente (Esquema 8).



Esquema 8

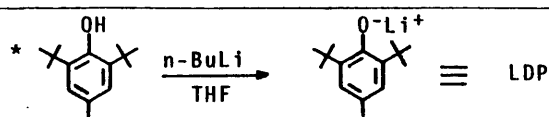
1.2. PREPARACION DE 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.

1.2.1. Preparación de 1-fenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.



A. Procedimiento:

A un matraz de tres bocas, de 1 l. de capacidad, provisto de agitador magnético, dos embudos de adición y refrigerante de reflujo, se adapta un sistema de paso continuo de nitrógeno. En el matraz se introducen 22,0 g. (0,1 moles) de 4-metil-2,6-diterbutilfenol^{**}, 600 ml. de tetrahidrofurano (THF) anhidro^{***}, refrigerando con un baño de hielo. A continuación desde el embudo de adición I se añaden, gota a gota, y con fuerte agitación, 63 ml. (0,1 moles) de una disolución 1,6 M de n-Butil litio^{****} en n-hexano, produciéndose un precipitado blanquecino de la sal de litio que se forma rápidamente, y que se disuelve al dejar llegar



^{**} MERCK - Schuchardt, GC 98%.

^{***} Purificado según (6) y recientemente destilado sobre LiAlH₄.

^{****} Fluka. A. G. Buchs S. G. d₄²⁰ : 0,70.

la temperatura a 25°C, una vez terminada la adición. A la base así formada, se le añade desde el embudo de adición II y a 25°C, 6 g. (0,045 moles) de propiofenona* y 18,24 g. (0,24 moles) de sulfuro de carbono (bidestilado sobre P_2O_5). Se continúa la agitación durante 14 horas a 25°C, apreciándose la aparición de una fuerte coloración al cabo de este tiempo. Entonces, desde el embudo de adición II se añaden 17 g. (0,117 moles) de MeI (bidestilado recientemente sobre P_2O_5) y se deja con agitación y a 25°C durante 8 horas. Se hidroliza con 100 ml. de agua, se decanta y se extrae la fase acuosa con 3 porciones de 25 ml. de éter etílico. Los extratos etereos se unen y se lavan con solución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y el disolvente se elimina a vacío.

B. Separación y purificación:

Se abordó la separación y purificación por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo hasta la total elución del 4-metil-2,6-diterbutilfenol y éter de petróleo: éter dietílico (1:1) para la elución de 1-fenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona. Procediendo de la manera habitual y utilizando una relación aproximada de alimentación de 1 g. por 30 g. de gel de sílice** se separaron 22 g. de 4-metil-2,6-diterbutilfenol, y 10, 20 g. de 1-fenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona, cromatográficamente puro, que fue identificado por sus espectros de IR y

* Fluka, A. G. Buchs S. G. Purum (87-90¹⁰).

** MERCK. Silica gel 60.

¹HRMN.

Obtenido : 10,20 g. Rendimiento máx.: 94%

Condiciones del análisis por CGL:

Columna : Apiezon al 15% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud ; 1 m. ϕ ; 1/4"

Flujo gas portador (N₂) : 45 ml/min.

Temperatura de la columna : 200°C

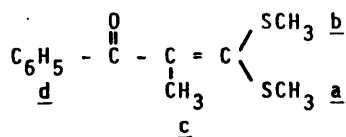
Tiempo de retención : 14 min.

IR (n° 1 de la colección)- máximo de absorción característico-
(líquido entre cristales)- 1670 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O).

¹HRMN (n° 2 de la colección, tabla 1).

Tabla 1

ESPECTRO DE ¹HRMN DE 1-FENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-
1-ONA.^{a)}



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplíc.	Cte. de acoplam. Hz.	Asignación
1	1,95	3H	Singlete	-	<u>a</u>
2	2,10	3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,20	3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	7,20-7,60	5H	Multiplete	-	<u>d</u>

a)
Registrado en CCl₄ con TMS como referencia interna, 25°C.



En un matraz de tres bocas, de 250 ml. de capacidad, provisto de agitador magnético, dos embudos de adición y refrigerante de reflujo, al que se adapta un sistema de paso continuo de nitrógeno, se introducen 4,8 g. (0,025 moles) de CuI^* y 68 ml de éter dietílico^{**}, refrigerando con baño de hielo a 0°C. Desde el embudo de adición I se añaden, gota a gota y con fuerte agitación, 32 ml. (0,05 moles) de una disolución 1,6 M de metil litio^{***} en éter dietílico, observándose la aparición de una suspensión amarilla de metil cobre que va desapareciendo a medida que se añade el metil litio. Terminada la adición del metil litio se deja 5 minutos con agitación y a 0°C. Pasado este tiempo se retira el baño de hielo y se comienza a adicionar rápidamente desde el embudo de adición II, 2 g. (0,0084 moles) de 1-fenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona en 6 ml. de éter dietílico. Se mantiene la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se hidroliza con una disolución de

* Purificado según (5).

**** Purificado según (6).**

*** MERCK Schuchardt.

cloruro amónico-amoniaco (pH=8). El precipitado de sales inorgánicas se elimina filtrando sobre placa y lavando con éter etílico repetidas veces. Se separa la fase etérea y la acuosa se extrae con tres porciones de 25 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con agua, tiosulfato sódico y agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a vacío.

B. Separación y purificación.

La separación y purificación se realizó por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo: éter dietílico en una relación 97:3, que se observó como óptima después de probar diversos eluyentes y proporciones.

Procediendo de la manera habitual y utilizando una relación aproximada de alimentación de 1 g. por 40 g de gel de sílice*, se separaron tres fracciones puras, cuya identificación se realizó por sus espectros de IR y de ¹HRMN. Su pureza se siguió por CGL.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N₂) : 65 ml/min.

Temperatura columna: 190°C.

Fracción	%**	Tiempo retención (min.)	Identificación
I	20	4,5-5	4-fenil-2,3-dimetilpentadieno
II	62	10	1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona
III	18	11	1-fenil-2,3-dimetil-2-buten-1-ona

* MERCK. Silica gel 60.

** Porcentajes obtenidos en el crudo de reacción

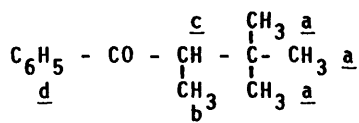
Los datos espectroscópicos de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación, así como su análisis.

IR (n° 3 de la colección)-máximo de absorción característico (líquido entre cristales)-1665 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 4 de la colección, tabla 2).

Tabla 2

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA^{a)}.



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. Hz.	Asignación
1	0,95	9H	Singlete	-	<u>a</u>
2	1,10	3H	Doblete	7	<u>b</u>
3	3,30	1H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	7,15-7,65	5H	Multiplete	-	<u>d</u>

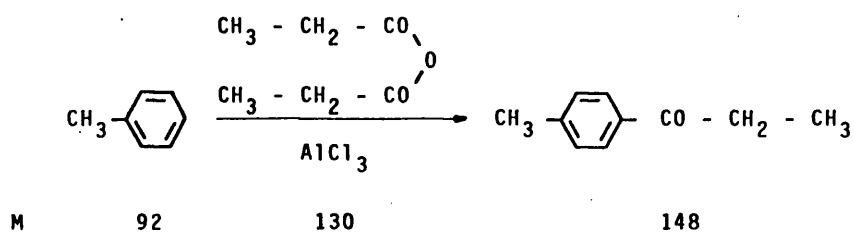
^{a)} Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C

ANÁLISIS: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 82,05% H, 9,53%.

Hallado: C, 81,58%, H, 9,72%.

1.3. PREPARACION DE 1-PARA-METILFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.

1.3.1. Preparación de p-metilpropiofenona (6).



A. Procedimiento:

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo protegido con un tubo de CaCl_2 , y embudo de adición se colocan 9,2 g. de tolueno* (0,1 mol), 220 ml. de CS_2 (bidestilado sobre P_2O_5) y 33 g. de AlCl_3 ** anhidro y finamente dividido. Se agita la mezcla y se calienta en un baño de agua hasta que comienza un reflujo lento y cte.; entonces se añaden 13,01 g. de anhídrido propionico*** (0,1 mol) lentamente desde el embudo de adición (30-60 min.). Se mantiene el reflujo (suave) durante la adición del anhídrido y hasta 2 horas después. La mezcla de reacción se enfría ligeramente y cuando está todavía caliente se añade lentamente y agitando sobre una mezcla de 100 g. de hielo machacado y 60 ml. de HCl concentrado. Se extrae con 150 ml. de benceno en varias porciones. Se lava con agua, NaOH al 10% y agua hasta neutralidad. El extracto etéreo se seca sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente se elimina por destilación y el residuo se destila a presión reducida, recogiendo la fracción que pasa entre 110-1°C/10 T.

* Purificado según (6).

** Carlo Erba (98%).

*** Fluka (95%).

Obtenidos : 13,32 g. Rendimiento máx. : 90%.

B. Purificación de la p-metilpropiofenona.

El producto anteriormente obtenido se purificó por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice. Una vez ensayados distintos eluyentes, la mejor resolución se consiguió con una mezcla de éter de petróleo/éter dietílico (97/3), se utilizó una relación de alimentación de 1 g. por 25 g. de gel de sílice*.

La p-metilpropiofenona, cromatográficamente pura, fue identificada por sus espectros de IR y ¹HRMN.

Condiciones del análisis por CGL:

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

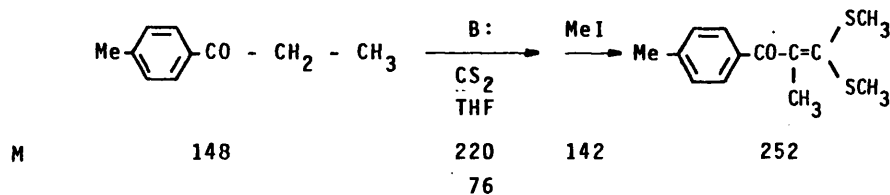
Longitud : 2 m. φ : 1/4".

Flujo gas portador (N₂) : 65 ml/min.

Temperatura columna : 190°C.

Tiempo de retención : 8 minutos.

1.3.2. Preparación de 1-p-metilfenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.



* MERCK. Silica gel 60.

Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.1. Se partió de 4,5 g. de p-metilpropiofenona (0,030 moles).

Obtenidos : 7,60 g. Rendimiento máx. : 98%.

El compuesto se caracterizó por sus espectros de IR y ^1H RMN y su pureza se siguió por CGL.

Condiciones del análisis por C.G.L.

Columna : Apiezón al 15% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud : 1 m. ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 45 ml/min.

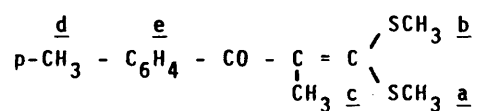
Temperatura columna : 200°C.

Tiempo de retención : 23 min.

IR (n° 5 de la colección)-máximo de absorción característico (líquido entre cristales): 1660 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

¹HRMN (n° 6 de la colección, tabla 3).**Tabla 3**

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1'-p-METILFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA^{a)}.

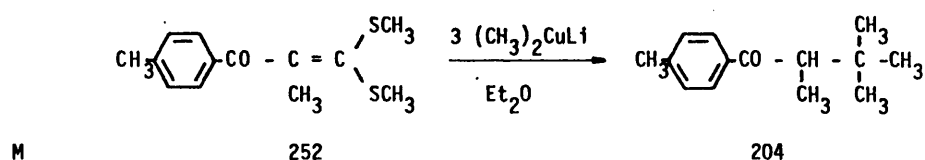


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. Hz.	Asignación
1	1,95	-3H	Singlete	-	a
2	2,05	-3H	Singlete	-	b
3	2,25	-3H	Singlete	-	c
4	2,30	-3H	Singlete	-	d
5	6,65	-2H	Doblete aparente	Parte AA ^{b)}	e
6	7,45	-2H	Doblete aparente	Parte BB ^{b)}	e

a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

b) Ambos grupos de señales forman parte de un sistema AA' BB'.

1.3.3. Preparación de 1-p-metilfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.2. Se recogieron tres fracciones cuya identificación se realizó por sus espectros de IR, ¹HRMN. La pureza fue seguida por CGL.

Condiciones del análisis por CGL:

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud : 2m. φ : 1/4".

Flujo gas portador (N₂) : 65 ml/min.

Temperatura columna : 190°C.

Fracción.	% ^{a)}	T. retención (min.)	Identificación
I	20	6-7	4-p-metilfenil-2,3-dimetilpentadieno
II	45	13	1-p-metilfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona
III	35	16	1-p-metilfenil-2,3-dimetil-2-buten-1-ona

a) Porcentajes determinados en el crudo de reacción.

Los datos espectroscópicos de 1-p-metilfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación, así como su análisis.

IR (n° 7 de la colección)-máximos de absorción característicos (CCl₄):

1660 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O).

¹HRMN (n° 8 de la colección, tabla 4).

Rto: 75%.

A. Preparación de C_2H_5-Mg-I :

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador magnético, embudo de adición y refrigerante de reflujo protegido con un tubo de $CaCl_2$ se pesan 6 g. (0,25 moles) de virutas de Mg^* se cubre con éter anhidro^{**} y se añaden unas gotas de C_2H_5I puro^{***} para iniciar la reacción; el resto de C_2H_5I , en total, 39 g. (0,25 moles) se diluyen a doble volumen con éter y así son añadidos gota a gota a la masade reacción, teniendo cuidado de que el reflujo no se haga muy rápido. Cuando es así se corta la adición hasta alcanzar de nuevo la velocidad óptima de reflujo que ha de ser la misma que la de adición.

B. Preparación de m-metilpropiofenona:

La mezcla de reacción se mantiene agitándose aproximadamente dos horas más, hasta observar que todo el magnesio ha reaccionado. Pasado este tiempo, se añaden 10 g. (0,086 moles) de m-tolunitrilo^{****} observándose que el producto de reacción se vuelve pardo amarillento, sin que se aprecie elevación de la temperatura.

Completada la adición se agita durante 17 a 20 horas y el complejo de magnesio se descompone a la cetímina vertiendolo sobre hielo triturado; precipitan las sales magnésicas que son disueltas por la subsiguiente adición de H_2SO_4 al 15%. Durante el proceso, la capa etérea cambia de color dando una solución naranja. Las capas combinadas acuosa y etérea se calientan en baño de

*MERCK A. G. Darmstad. Mg según Grignard (99,5%).

**Purificado según (6).

***Bidestilado recientemente sobre P_2O_5 .

****EGA - CHEMIE. GC 99%

de vapor durante dos horas; pasado este tiempo el éter destila enteramente. Un olor a amoníaco indica que la cetimina no ha sido hidrolizada por completo y, en este caso, es necesario adicionar mayor cantidad de H_2SO_4 . La cetona fue separada y la fase acuosa se extrajo con éter varias veces. Un vez lavados los extractos etéreos con H_2O , NaHCO_3 y H_2O hasta neutralidad, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se eliminó el disolvente y el residuo se destiló a presión reducida con una pequeña columna Vigreux. Se recogió la fracción que pasó a $110^\circ\text{C}/10$ Torr; temperatura del baño de sílica : $140-5^\circ\text{C}$.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ y su pureza fue determinada por CGL.

Condiciones del análisis por CGL:

Columna: Goma de silicona al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

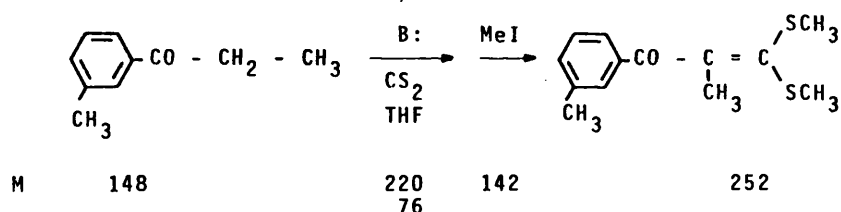
Longitud: 2 m. ϕ : $1/8"$.

Temperatura de la columna : 180°C .

Flujo gas portador (N_2) : 65 ml/min.

Tiempo de retención : 5 minutos.

1.4.2. Preparación de 1-m-metilfenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.1., tanto para su obtención como posterior separación y purificación. Se partió de 5 g. (0,034 moles) de m-metilpropiofenona.

Obtenidos : 7,55 g. Rto. máximo : 89%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ y su pureza se siguió por CGL.

Columna: Apiezón al 15% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 1 m., ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N_2) : 45 ml/min.

Temperatura columna : 200°C.

Tiempo de retención : 20 minutos.

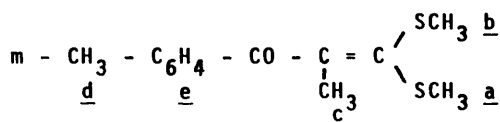
IR (n° 8' de la colección)-máximos de absorción característicos-

(líquido entre cristales): 1660 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 9 de la colección, tabla 5).

Tabla 5

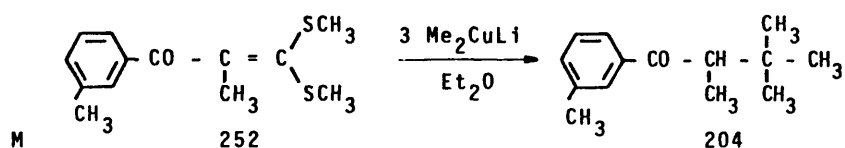
ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-m-METILFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA.^{a)}



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,95	-3H	Singlete	-	<u>a</u>
2	2,05	-3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,25	-3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	2,30	-3H	Singlete	-	<u>d</u>
5	7,18	-4H	Multiplete	-	<u>e</u>

^{a)} Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

1.4.3. Preparación de 1-m-metilfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.2. Se recogieron tres fracciones cuya identificación se realizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$; su pureza se determinó por CGL.

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. , ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N_2) : 65 ml/min.

Temperatura columna : 190°C.

Fracción	% ^{a)}	T. retención. (min.)	Identificación
I	10	4-8	4-m-metilfenil-2,3-dimetilpetadieno
II	68	12	1- m-metilfenil -2,3,3-trimetil-1-butanona
III	22	14	1-m-metilfenil-2,3-dimetil-2-buten-1-ona

^{a)} Porcentaje obtenido en el crudo de reacción.

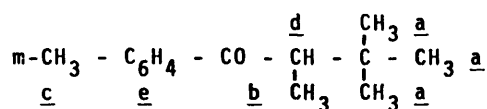
Los datos espectroscópicos de 1-m-metilfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación, así como su análisis.

IR (n° 10 de la colección)-máximos de absorción característicos-
(CCl_4) : 1670 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 11 de la colección, tabla 6).

Tabla 6

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1- m-METILFENIL -2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA^{a)}



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intensidad	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz	Asignación.
1	0,95	-9H	Singlete	-	<u>a</u>
2	1,10	-3H	Doblete	7	<u>b</u>
3	2,35	-3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	3,25	-1H	Cuadruplete	7	<u>d</u>
5	7-7,75	-4H	Multiplete	-	<u>e</u>

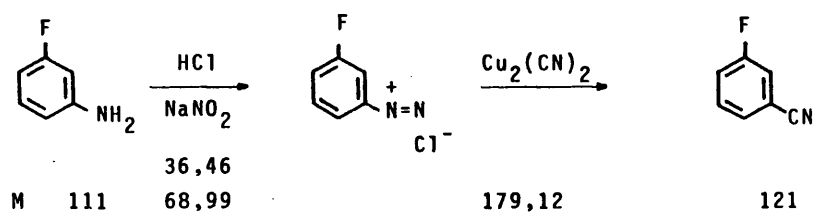
a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

ANALISIS: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 82,30%; H, 9,87%

Hallado: C, 82,08%; H, 10,02%.

1.5. PREPARACION DE 1-META- FLUORFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.

1.5.1. Preparación de m-fluorbenzonitrilo (8)



Rto: 65-70%

A. Preparación de la disolución de $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ a partir de la de Cu_2Cl_2 :

En un matraz de tres bocas de 3 l. de capacidad se prepara una disolución de 56,25 g. (0,225 moles) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ cristalizado y 14,61 g. de NaCl en 180 ml. de agua caliente. El matraz se provee de un agitador mecánico y en el transcurso de 5-10 min. se incorpora una disolución alcalina de Na_2SO_3 (11,88 g. de NaHSO_3 + 7,92 g. de NaOH en 90 ml. de agua). La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se lava por decantación, hasta decoloración de las aguas de lavado.

El Cu_2Cl_2 se obtiene en forma de polvo blanco, que sin embargo, oscurece por exposición al aire.

El Cu_2Cl_2 así preparado se suspende en 90 ml. de agua fría, se le añade una disolución de 29.25 g. (0,585 moles) de NaCN (96-98%) en 50 ml. de agua y se agita la mezcla con lo que el Cu_2Cl_2 se disuelve con considerable desprendimiento de calor. La mezcla se enfría entonces rodeando el matraz con agua fría.

B. Preparación de m-fluorbenzonitrilo.

Mientras se enfría la disolución de cianuro cuproso, se mezcla en un matraz de tres bocas, de 1 l. de capacidad, 20 g. (0,18 moles) de m-fluoranilina* con 45 ml. de HCl comercial del 28% (p.e. 1,4) y el suficiente hielo machacado, aproximadamente 200 g. para dejar la temperatura de la mezcla a 0°C . Se añade con agitación, una disolución de 12,60 g (0,18 moles) de NaNO_2 en 40 ml. de

* EGA-CHEMIE GC 98-99%.

agua, sobre la suspensión resultante del clorhidrato de m-fluor-anilina, manteniendo la temperatura entre 0-5°C, por la adición de hielo machacado. La adición del NaNO_2 lleva unos cinco minutos al final de la operación, la mezcla debe manifestar una reacción clara y permanente de HNO_2 libre al papel de yoduro de almidón. La mezcla se neutraliza cuidadosamente incorporando Na_2CO_3 seco, con agitación constante, empleando papel de tornasol para precisar el punto final; se necesitan unos 9 g. de Na_2CO_3 anhidro.

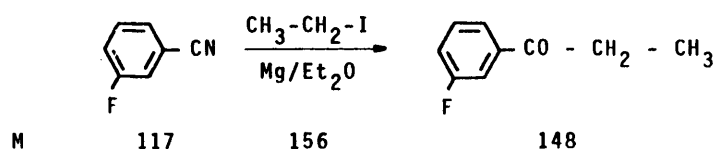
La disolución fría de cianuro cuproso se refrigera hasta 0-5°C por incorporación de hielo y se vierte sobre su superficie 200 ml. de benceno. A esta mezcla se le añade lentamente la disolución, neutralizada y fría, del compuesto de diazonio. Durante la adición, se mantiene una agitación lo suficientemente vigorosa para que el benceno de la superficie sea arrastrado constantemente; la temperatura se mantiene entre 0-5°C añadiendo hielo de vez en cuando. En cuanto la disolución de diazonio se pone en contacto con el cianuro cuproso, se forma un precipitado oleoso, amarillo pardo, que inmediatamente empieza a desprender nitrógeno; el nitrilo resultante lo extrae el benceno en cuanto se forma. Cuando ha terminado la adición, la mezcla se mantiene a 0-5°C durante 30 min. más, pasados los cuales se deja llegar a temperatura ambiente (15-20°C), lo que suele requerir unas tres horas. Después se continua la agitación durante dos horas más y el matraz se rodea de agua caliente o vapor y se calienta a 50°C, sin agitación. La mezcla se deja en reposo hasta que se enfríe y entonces se decanta la capa orgánica. Se extrae dos veces la acuosa con benceno y se destila en corriente de vapor los extractos reunidos en un matraz de 1 l. hasta que

no pase aceite. El agua se decanta y la capa orgánica se destila a presión normal hasta casi total eliminación del benceno, utilizando una columna de rectificación; en el mismo aparato, pero en matraz más pequeño, se rectifica a presión reducida el nitrilo.

Obtenidos: 15,0 g. Rendimiento máximo: 75%.

El producto obtenido presenta banda característica de función nitrilo a 2236 cm^{-1} en su espectro de IR y ausencia de otros grupos funcionales que pudieran impurificarle como (-OH) y (-NH) entre $3600\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$.

1.5.2. Preparación de m-fluorpropiofenona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.4.1. Se partió de 10 g. (0,083 moles) de m-fluorbenzonitrilo.

Obtenidos : 10,77 g. Rendimiento máximo: 86%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ y su pureza se siguió por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

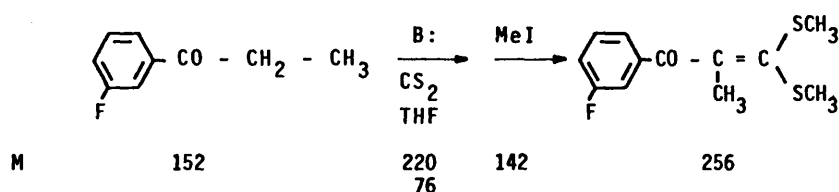
Longitud: 2 m. , ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N_2) : 65 ml/min.

Temperatura columna : 145°C .

Tiempo de retención: 6 min.

1.5.3. Preparación de 1-m-fluorfenil-2-metil-3,3-dimetilmercap-
to-2-propen-1-ona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.1., tanto para su obtención como posterior separación y purificación. Se partió de 4 g. (0,026 moles) de m-fluorpropiofenona.

Obtenidos: 6,20 g. Rendimiento máximo: 92%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y ¹HRMN y su pureza fué determinada por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m., ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: Programada 120°230°C a 10°C/min.

Tiempo de retención: 16 min.

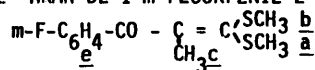
IR (n° 12 de la colección)-máximos de absorción característicos-

(líquido entre cristales): 1660 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O)

¹HRMN (n° 13 de la colección, tabla 7).

Tabla 7

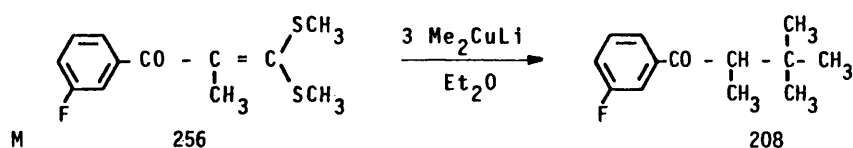
ESPECTRO DE ^1HRM DE 1-m-FLUORFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA^{a)}



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	2,00	-3H	Singlete	-	<u>a</u>
2	2,10	-3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,30	-3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	6,90-7,50	-4H	Multiplete	-	<u>e</u>

^{a)} Registrado en CCl₄ con TMS como referencia interna, 25°C.

1.5.4. Preparación de 1-m-fluorfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.2. Se recogieron tres fracciones cuya identificación se realizó por sus espectros de IR, ¹HRMN, la pureza fué seguida por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. , ϕ : 1/4".

Flujo gas portador: (N₂): 65 ml/min.

Temperatura columna : 150°C.

Fracción	% ^{a)}	T. retención (min.)	Identificación
I	10	6-10	4-m-fluorfenil-2,3-dimetilpentadieno.
II	79	19	1-m-fluorfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.
III	11	14	1-m-fluorfenil-2,3-dimetil-2-buten-1-ona.

a) Porcentaje obtenido en el crudo de reacción.

Los datos espectroscópicos de 1-m-fluorfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación así como su análisis.

IR (n° 14 de la colección)-máximos de absorción característico-(CCl₄)-1670 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O).

ANALISIS: Calculado para C₁₃H₁₇FO; C, 74,96%; H, 8,22%

Hallado: C, 74,41%; H, 8,00%

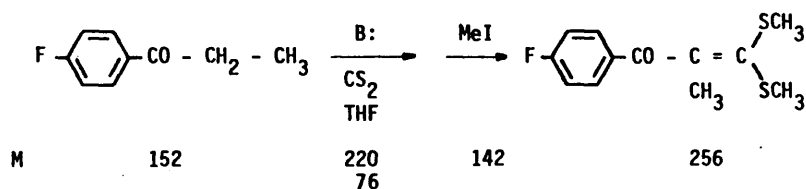
¹HRMN (n° 15 de la colección, tabla 8).

$$m\text{-F-C}_6\text{H}_4 - \text{CO} - \underset{\text{CH}_3 \text{ b}}{\overset{\text{c}}{\text{CH}}} - \underset{\text{CH}_3 \text{ a}}{\overset{\text{CH}_3 \text{ a}}{\text{C}}} - \text{CH}_3 \text{ a}$$

Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	0,95	-9H	Singlete	-	<u>a</u>
2	1,10	-3H	Doblete	7	<u>b</u>
3	3,25	-1H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	7 - 7,6	-4H	Multiplete	-	<u>d</u>

1.6. PREPARACION DE 1-PARA-FLUORFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA

1.6.1 Preparación de 1-p-fluorfenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.1., tanto para su obtención como posterior separación y purificación. Se partió de 4 g. (0,026 moles) de p-fluorpropiofenona*:

Obtenidos: 6,34 g. Rendimiento máximo: 96%.

★
MERCK - Schuchardt.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ y su pureza fue determinada por CGL.

Columna: Apiezón al 15% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud : 1 m. , ϕ : 1/4"

Flujo gas portador (N_2): 45 ml/min.

Temperatura columna: 200°C.

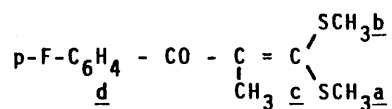
Tiempo de retención: 12 minutos.

IR. (n° 16 de la colección)-máximos de absorción característicos-
(líquido entre cristales): 1665 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 17 de la colección, tabla 9)

Tabla 9

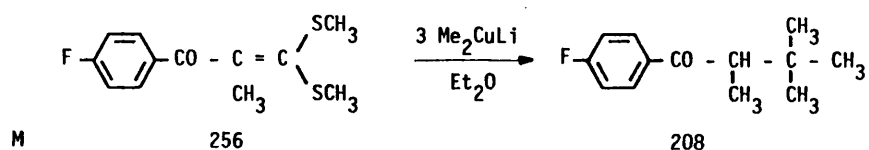
ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-p-FLUORFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA^a).



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz	Asignación
1	2,00	-3H	Singlete	-	<u>a</u>
2	2,10	-3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,30	-3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	6,80-7,50	-4H	Multiplete	-	<u>d</u>

a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

1.6.2. Preparación de 1-p-fluorfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.2. Se recogieron tres fracciones cuya identificación se realizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$; la pureza se determinó por CGL.

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.
Longitud: 2 m., ϕ : 1/4"
Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.
Temperatura columna: 160°C.

Fracción	% ^{a)}	T. retención (min)	Identificación
I	20	4-8	4-p-fluorfenil-2,3-dimetilpentadieno
II	62	14	1-p-fluorfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona
III	18	16	1-p-fluorfenil-2,3-dimetil-2-buten-1-ona

a) Porcentaje obtenido en el crudo de reacción.

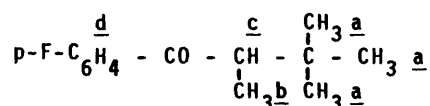
Los datos espectroscópicos de 1-p-fluorfenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación así como su análisis.

IR (n° 18 de la colección) -máximos de absorción característicos- (CCl_4), 1670 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 19 de la colección, tabla 10).

Tabla 10

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-p-FLUORFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA^{a)}



Señal.	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz	Asignación
1	0,95	-9H	Singlete	-	a
2	1,10	-3H	Doblete	7	b
3	3,25	-1H	Cuadruplete	7	c
4	6,90-7,80	-4H	Multiplete	-	d

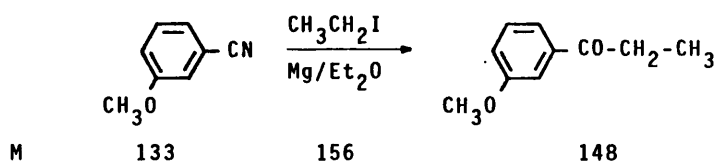
a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{13}H_{17}FO$: C, 74,96%; H, 8,22%.

Hallado: C, 74,55%; H, 8,10%.

1.7. PREPARACION DE 1-META-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.

1.7.1. Preparación de m-metoxipropiofenona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.4.1. Se partió de 8 g. (0,06 moles) de m-metoxibenzonitrilo*.

Obtenidos 6,79 g. Rto. máximo 70%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ y su pureza se siguió por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

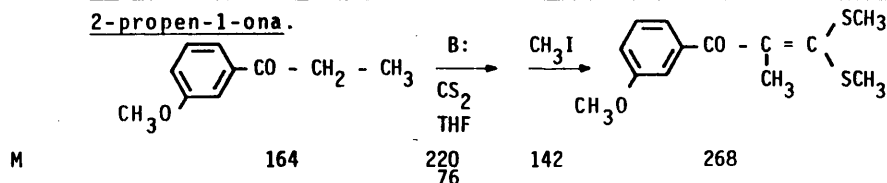
Longitud: 2 m. , ϕ 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de columna: Programada 130°-200°C
a 10°C/min.

Tiempo de retención: 8 min.

1.7.2. Preparación de 1-m-metoxifenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.



* EGA-CHEMIE 98%.

Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.1. Se partió de 3 g. (0,018 moles) de m-metoxipropiofenona.

Obtenidos: 4,4 g. Rendimiento máximo: 90%

El producto se caracterizó por su espectro de IR y $^1\text{HRMN}$ y su pureza se siguió por CGL.

Columna : UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. , ϕ 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: Programada 130°-200°C a 10°C/min.

Tiempo de retención: 29 min.

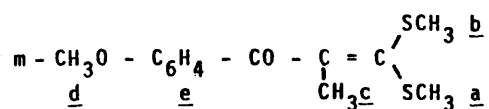
IR (n° 20 de la colección)-máximo de absorción característico -

(líquido entre cristales): 1670 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 21 de la colección, tabla 11).

Tabla 11

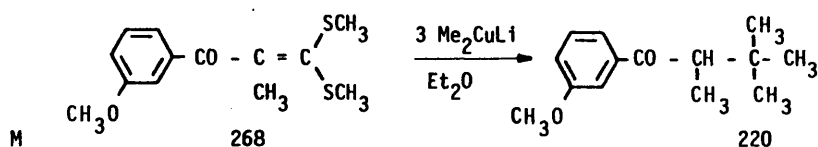
ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-m-METOXIFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA^a).



Señal.	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,95	-3H	Singlete	-	<u>a</u>
2	2,05	-3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,25	-3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	3,70	-3H	Singlete	-	<u>d</u>
5	6,7,7,2	-4H	Multiplete	-	<u>e</u>

a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

1.7.3- Preparación de 1-m-metoxifenil-2,3,3-trimetil-1-butanona



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.2. Se recogieron tres fracciones cuya identificación se realizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$; su pureza se determinó por CGL en las siguientes condiciones:

Columna : Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.
 Longitud: 2 m. , ϕ : 1/4".
 Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.
 Temperatura columna: 190°C.

Fracción	% ^{a)}	T. retención. (min.)	Identificación
I	32	12-16	4-m-metoxifenil-2,3-dimetilpentadieno.
II	66	24	1-m-metoxifenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.
III	2	29	1-m-metoxifenil-2,3-dimetil-2-buten-1-ona.

a) Porcentaje obtenido en el crudo de reacción.

Los datos espectroscópicos de 1-m-metoxifenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación, así como su análisis.

IR (n° 22 de la colección) -máximos de absorción característicos-
 (CCl_4): 1670 cm^{-1} (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$).

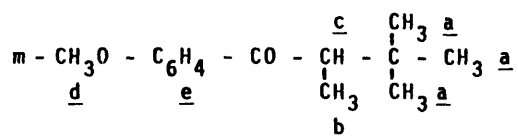
$^1\text{HRMN}$ (n° 23 de la colección, tabla 12)

ANÁLISIS: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 76,32%; H, 9,15%

Hallado : C, 75,98%; H, 8,92%.

TABLA 12

ESPECTRO DE ¹HRMN DE 1-m-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA^{a)}.

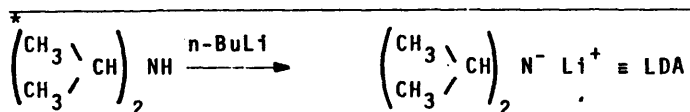
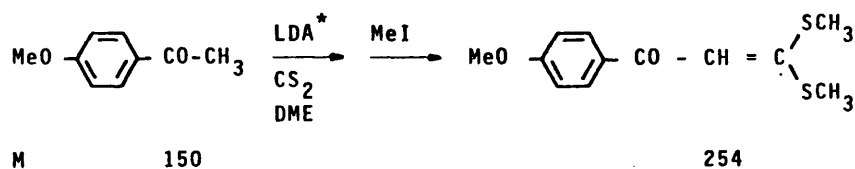


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	0,95	-9H	Singlete	-	<u>a</u>
2	1,10	-3H	Doblete	7	<u>b</u>
3	3,25	-H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	3,70	-3H	Singlete	-	<u>d</u>
5	6,7-7,4	-4H	Multiplete	-	<u>e</u>

^{a)} Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

1.8. PREPARACION DE 1-PARA-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.

1.8.1. Preparación de 1-p-metoxifenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.



En un matraz de tres bocas de 100 ml de capacidad provisto de agitador magnético, dos embudos de adición y refrigerante de reflujo se adapta un sistema de paso continuo de nitrógeno. En el matraz se introducen 1,88 g. (0,0186 moles) de diisopropilamina^{*}, 30 ml. de dimetoxietano^{**} (bidestilado sobre LiAlH_4) y se refrigera con un baño a -78°C . A continuación desde el embudo de adición se añaden, gota a gota y con fuerte agitación 12,7 ml. (0,020 moles) de una disolución 1.6 M de n-Butil litio^{***} en n-hexano. La temperatura se deja llegar a -10°C y entonces se añaden 2,5 g. (0,0169 moles) de p-metoxiacetofenona^{****} disueltas en 5 ml de dimetoxietano. Una vez añadida la p-metoxiacetofenona se deja con agitación, a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo se añaden 2,57 g. (0,034 moles) de sulfuro de carbono (bidestilado sobre P_2O_5). Se continúa la agitación durante 4 horas más a 25°C observándose una progresiva coloración de la disolución. Desde el embudo de adición se añaden 9,6 g. (0,0676 moles) de MeI (bidestilado recientemente sobre P_2O_5) y se deja durante 12 horas. Se hidroliza con agua, se decanta y se extrae la fase acuosa con tres porciones de 25 ml. de éter etílico. Los extractos etéreos se reúnen y se lavan con solución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a vacío.

La 1-p-metoxifenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-

* FLUKA. A.G. Buchs S.G. GC 98%. Recientemente destilada sobre NaH.

** MERCK. Schuchardt GC 99%.

*** FLUKA. A.G. Buchs S.G. d_4^{20} : 0,70.

**** EGA CHEMIE GC 98-99%.

1-ona se separó por recristalización fraccionada en éter de petróleo de la cetona sin reaccionar, como sólido ligeramente coloreado de p.f. 102-3°C, cromatográficamente puro, que fué identificado por sus espectros de IR y ¹HRMN.

Obtenidos: 3,3 g. Rendimiento máximo: 80%.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. , ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N₂) : 65 ml/min.

Temperatura columna: Programada 130°-250°C a 10°C por minuto.

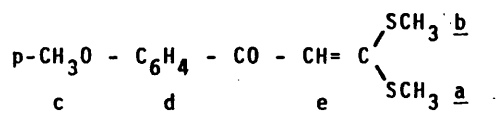
Tiempo de retención: 31 minutos.

IR (n° 24 de la colección) -máximos de absorción característicos- (líquido entre cristales): 1655 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O).

¹HRMN (n° 25 de la colección, tabla 13).

Tabla 13

ESPECTRO DE ¹HRMN DE 1-p-METOXIFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA^{a)}.

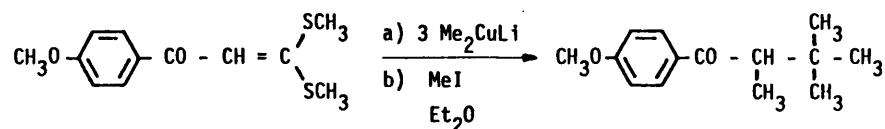


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	2,5	-6H	Singlete	-	<u>a</u> , <u>b</u> ,
2	3,8	-3H	Singlete	-	<u>c</u>
3	6,7	-3H	Multiplete ^{b)}	-	<u>d</u> , <u>e</u>
4	7,7	-2H	Doblete aparente ^{b)}	-	<u>d</u>

^{a)} Registrado en CCl₄ con TMS como referencia interna, 25°C.

^{b)} Ambos grupos de señales forman parte de un sistema AA'BB' en cuya parte AA' se encuentra también el protón e.

1.8.2. Preparación de 1-p-metoxifenil-2,3,3-trimetil-1-butanona



M 254

220

A. Procedimiento:

En un matraz de tres bocas, de 250 ml. de capacidad, provisto de agitador magnético, dos embudos de adición y refrigerante de reflujo, al que se adapta un sistema de paso continuo de nitrógeno se introducen 4,48 g. (0,024 moles) de CuI^* y 70 ml. de éter etílico^{**}, refrigerando con baño de hielo a 0°C. Desde el embudo de adición I se añaden, gota a gota y con fuerte agitación, 30 ml. (0,048 moles) de una disolución 1,6 M de metil litio^{***} en éter etílico, observándose la aparición de una suspensión amarilla de metilcobre que va desapareciendo a medida que se añade el metil litio. Terminada la adición del metil litio se deja cinco minutos con agitación y a 0°C. Pasado este tiempo se retira el baño de hielo y se comienza a adicionar rápidamente desde el embudo de adición II, 2 g. de 1-p-metoxifenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona (0,008 moles) en 6 ml de éter etílico. Se mantiene la agitación durante una hora a temperatura ambiente y entonces se añaden gota a gota 2,28 g (0,016 moles) de MeI (bidestilado recientemente sobre P_2O_5 en atmósfera de N_2). Después de 1 hora se hidroliza con una di-

* Purificado según (5)

** Purificado según (6)

*** MERCK. Schuchardt.

solución de cloruro amónico-amoniaco (pH=8). El precipitado de sales inorgánicas se eliminó filtrando sobre placa y lavando con éter repetidas veces. Se separa la fase etérea, y la acuosa se extrae tres veces con 25 ml, de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con agua, tiosulfato sódico y agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el éter a vacío.

Condiciones del análisis por CGL:

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. , ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 190°C.

Señal	%	Tiempo retención (min.)	Identificación
1	30	8	1-p-metoxifenil-3,3-dimetil-1-butanona ^{a)}
2	70	10	1-p-metoxifenil-2,3,3-trimetil-1-butanona ^{a)}

a) Ambos productos fueron identificados por su espectro de IR y ¹HRMN después de su separación y purificación.

B. Separación y purificación.

La separación y purificación se realizó por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo; benceno en una relación 30:70 que se observó como óptima. Procediendo de la manera habitual y utilizando una relación aproximada de alimentación de 1 g. por 40 g. de gel de sílice*, se obtuvieron fracciones puras de 1-p-metoxifenil-3,3-dimetil-1-butanona y de 1-p-metoxifenil-2,3,3-trimetil-1-butanona, que se identificaron por sus espectros de

*MERCK. Sílica gel 60.

IR y $^1\text{HRMN}$; su pureza se siguió por CGL.

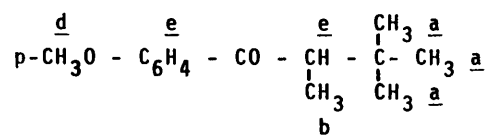
Los datos espectroscópicos de 1-p-metoxifenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación así como su análisis.

IR (n° 26 de la colección) -máximos de absorción característicos- (CCl_4): 1660 cm^{-1} (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{HRMN}$ (n° 27 de la colección, tabla 14).

Tabla 14

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-p-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA^{a)}



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multipli.	Cte. acoplam. Hz	Asignación
1	0,95	-9H	Singlete	-	<u>a</u>
2	1,10	-3H	Doblete	7	<u>b</u>
3	3,20	-1H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	3,60	-3H	Singlete	-	<u>d</u>
5	6,80	-2H	Doble aparente	Parte AA' ^{a)}	<u>e</u>
6	7,90	-2H	Doble aparente	Parte BB' ^{b)}	<u>e</u>

^{a)} Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

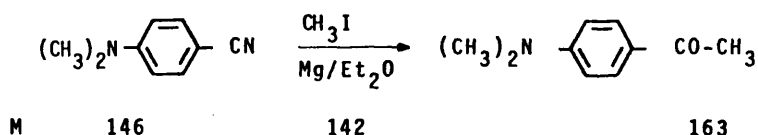
^{b)} Ambas señales forman parte de un sistema AA'BB'.

ANÁLISIS: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 76,32%; H, 9,15%.

Hallado: C, 76,01%; H, 8,98%.

1.9. PREPARACION DE 1-PARA-N,N-DIMETILAMINOFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA.

1.9.1. Preparación de p-N,N-dimetilaminoacetofenona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.4.1. Se partió de 5 g. (0,034 moles) de p-N,N-dimetilaminobenzonitrilo*.

Obtenidos: 4,74 g. Rendimiento máximo: 85%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y ¹HRMN y su pureza se siguió por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

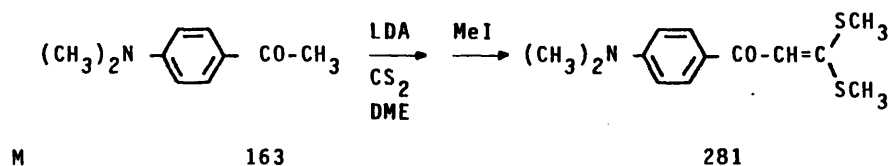
Longitud: 2 m. , φ: 1/4".

Flujo gas portador (N₂) 65 ml/min.

Temperatura columna: 190°C.

Tiempo de retención: 10 minutos.

1.9.2. Preparación de 1-p-N,N-dimetilaminofenil-2-metil-3,3-dimetilmercapto-2-propen-1-ona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.8.1. Se partió de 3 g (0,0184 moles) de p-N,N-dimetilaminoacetofenona.

Obtenidos : 4,13 g. Rendimiento máximo : 80%.

* EGA-CHEMIE 98%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ y su pureza se siguió por CGL.

Columna : UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. , ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: Programada 120-230°C a 10°C/min.

Tiempo de retención: 44 minutos

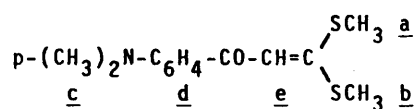
IR (n° 28 de la colección) -máximos de absorción característicos-

(líquido entre cristales): 1670 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O)

$^1\text{HRMN}$ (n° 29 de la colección, tabla 15).

Tabla 15

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-p-N,N-DIMETILAMINOFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA.

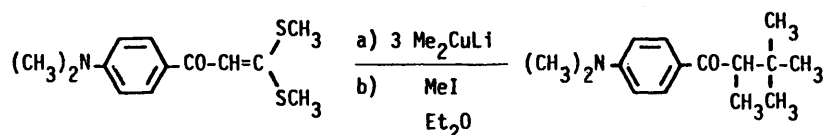


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplíc.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,95	-3H	Singlete	-	<u>a</u>
2	2,20	-3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,50	-6H	Singlete	-	<u>c</u>
4	6,50	-2H	Doblete aparente	Parte AA, ^{b)}	<u>d</u>
5	6,80	-1H	Singlete	-	<u>e</u>
6	8,05	-2H	Doblete aparente	Parte BB, ^{b)}	<u>d</u>

a) Registrado en C_6D_6 con TMS como referencia interna, 25°C.

b) Ambos grupos de señales forman parte de un sistema AA'BB'

1.9.3. Preparación de 1-p-N,N-dimetilaminofenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.



M

281

234

A. Procedimiento:

Se siguió el procedimiento general descrito en 1.8.2. El bruto de reacción se analizó por CGL obteniéndose dos únicos productos que fueron identificados por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ después de su separación y purificación.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. , ϕ 1/4" .

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 190°C.

Señal	%	Tiempo de retención (min.)	Identificación
1	10	27	1- p-N,N-dimetilaminofenil -3,3-dimetil-1-butanona.
2	90	32	1- p-N,N-dimetilaminofenil -2,3,-trimetil-1-butanona.

B. Separación y purificación.

La separación y purificación se llevó a cabo como se describe en 1.8.2. pero en este caso el eluyente utilizado fue benceno: éter etílico en una relación 95:5.

Los datos espectroscópicos de 1-p-N,N-dimetilaminofenil-

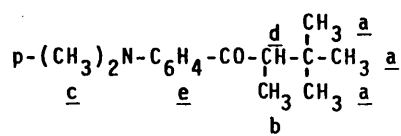
2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación así como su análisis.

IR (n° 30 de la colección) -máximos de absorción característicos-
(CCl₄): 1655 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O)

¹HRMN (n° 31 de la colección, tabla 16).

Tabla 16

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-p-N,N-DIMETILAMINOFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA ^{a)}.



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	0,95	-9H	Singlete	-	<u>a</u>
2	1,10	-3H	Doblete	7	<u>b</u>
3	3,00	-6H	Singlete	-	<u>c</u>
4	3,20	-1H	Cuadruplete	7	<u>d</u>
5	6,55	-2H	Doblete aparente	Parte AA ^{b)}	<u>e</u>
6	7,80	-2H	Doblete aparente	Parte BB ^{b)}	<u>e</u>

a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

b) Ambas señales forman parte de un sistema AA'BB'.

ANALISIS : Calculado para $C_{15}H_{23}NO$: C, 77,20% ; H, 9,93 ; N, 6,00%

Hallado : C, 77,70% ; H, 10,13% ; N, 6,27%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HMRN}$ y

su pureza se siguió por CGL.

Columna : UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud : 2 m. , ϕ 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 80 ml/min.

Temperatura columna: Programada 130-200°C a 10°C/min.

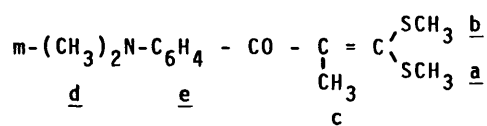
Tiempo de retención: 62 min.

IR (n° 32 de la colección) -máximo de absorción característicos-
(CCl_4): 1660 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O).

$^1\text{HRMN}$ (n° 33 de la colección, tabla 17).

Tabla 17

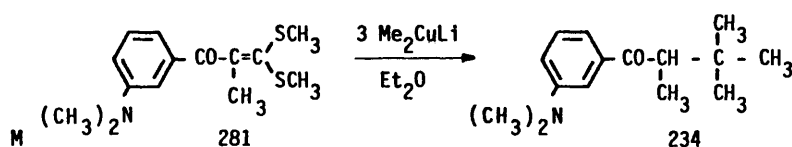
ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1-m-N,N-DIMETILAMINOFENIL-2-METIL-3,3-DIMETILMERCAPTO-2-PROPEN-1-ONA^a).



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplíc.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,95	-3H	Singlete	-	<u>a</u>
2	2,05	-3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,25	-3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	2,90	-6H	Singlete	-	<u>d</u>
5	6,80	-4H	Multiplete	-	<u>e</u>

^a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

1.10.3. Preparación de 1-m-N,N-dimetilaminofenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.2. Se recogieron tres fracciones cuya identificación se realizó por sus espectros de IR y ¹HRMN; su pureza se determinó por CGL, en las siguientes condiciones.

Columna: BDS al 10% sobre Chromosorb W-AW.

Longitud: 1 m. , φ: 1/4".

Flujo gas portador (N₂): 65 ml/min.

Temperatura columna: 180°C.

Fracción	% ^{a)}	Tiempo retención (min.)	Identificación
I	10	5	4-m-N,N-dimetilaminofenil-2,3-dimetilpentadieno.
II	55	12	1-m-N,N-dimetilaminofenil-2,3,3-trimetil-1-butanona.
III	35	16	4-m-N,N-dimetilaminofenil-2,3-dimetil-2-buten-1-ona.

a) Porcentaje obtenido en el crudo de reacción.

Los datos espectroscópicos de 1-m-N,N-dimetilaminofenil-2,3,3-trimetil-1-butanona se dan a continuación, así como su análisis.

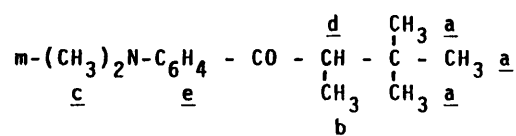
IR (n° 34 de la colección) -máximo de absorción característico -

(CCl₄): 1660 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O).

¹HRMN (n°35 de la colección, Tabla 18).

Tabla 18

ESPECTRO DE ¹HRMN DE 1-m-N,N-DIMETILAMINOFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA^a).



Señal.	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	0,95	-9H	Singlete	-	<u>a</u>
2	1,10	-3H	Doblete	7	<u>b</u>
3	2,90	-6H	Singlete	-	<u>c</u>
4	3,25	-1H	Cuadruplete	7	<u>d</u>
5	6,80	-4H	Multiplete	-	<u>e</u>

a) Registrado en CCl₄ con TMS como referencia interna, 25°C.

ANALISIS: Calculado para C₁₅H₂₃NO : C, 77,20%; H, 9,33%; N, 6,00%.

Hallado: C, 78,14%; H, 9,83%; N, 6,67%.

2. REDUCCION CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO (LAH) DE LOS SUS- TRATOS CARBONILICOS.

Obtenidos los sustratos carbonílicos se procedió a la reducción de los mismos con tetrahidruroaluminato de litio en éter dietílico a 30°C. Las reacciones se realizaron en atmósfera de ni-

trógeno seco y utilizando disoluciones de LAH en éter dietílico previamente valoradas. Para la preparación de estas disoluciones se utilizó el aparato que se detalla en la figura 1 y que se describe a continuación.

2.1. Descripción del aparato para la preparación y dosificación de la disolución de LAH en éter dietílico.

El aparato tiene su fundamento en el descrito por Pérez-Rubalcaba (9) para la obtención de disoluciones de reactivos de Grignard y que veremos en el apartado correspondiente.

Consta de los siguientes elementos: Matraz 1 (ver figura 1) donde se conserva el éter dietílico anhidro sobre LAH, que se destila al matraz 2 en atmósfera de nitrógeno seco. El matraz 2 está provisto de un extractor Soxhlet sólido-líquido, con su correspondiente refrigerante y salida de N_2 , donde se sitúa un cartucho Whatman en el que previamente se ha pesado el LAH calculado para la concentración deseada, y que es extraído con el éter destilado, todo ello en atmósfera de N_2 seco. El matraz tiene una salida lateral, situada a unos 2 cm. del fondo, por donde se produce la caída por gravedad de la disolución de LAH a la bureta de dosificación (véase descripción experimental). La bureta de dosificación va unida a un matraz 5 para la toma y valoración de una muestra de la disolución de LAH. La velocidad de caída de la disolución de LAH desde el matraz 2 hasta la bureta 4 se controla mediante las llaves de teflón A y B. La bureta 4 va provista de tres llaves de teflón C, D y E para regular la dosificación de la disolución. El matraz 5 está provisto de una entrada F protegida con una rosca provista de un septum, por donde se introdu-

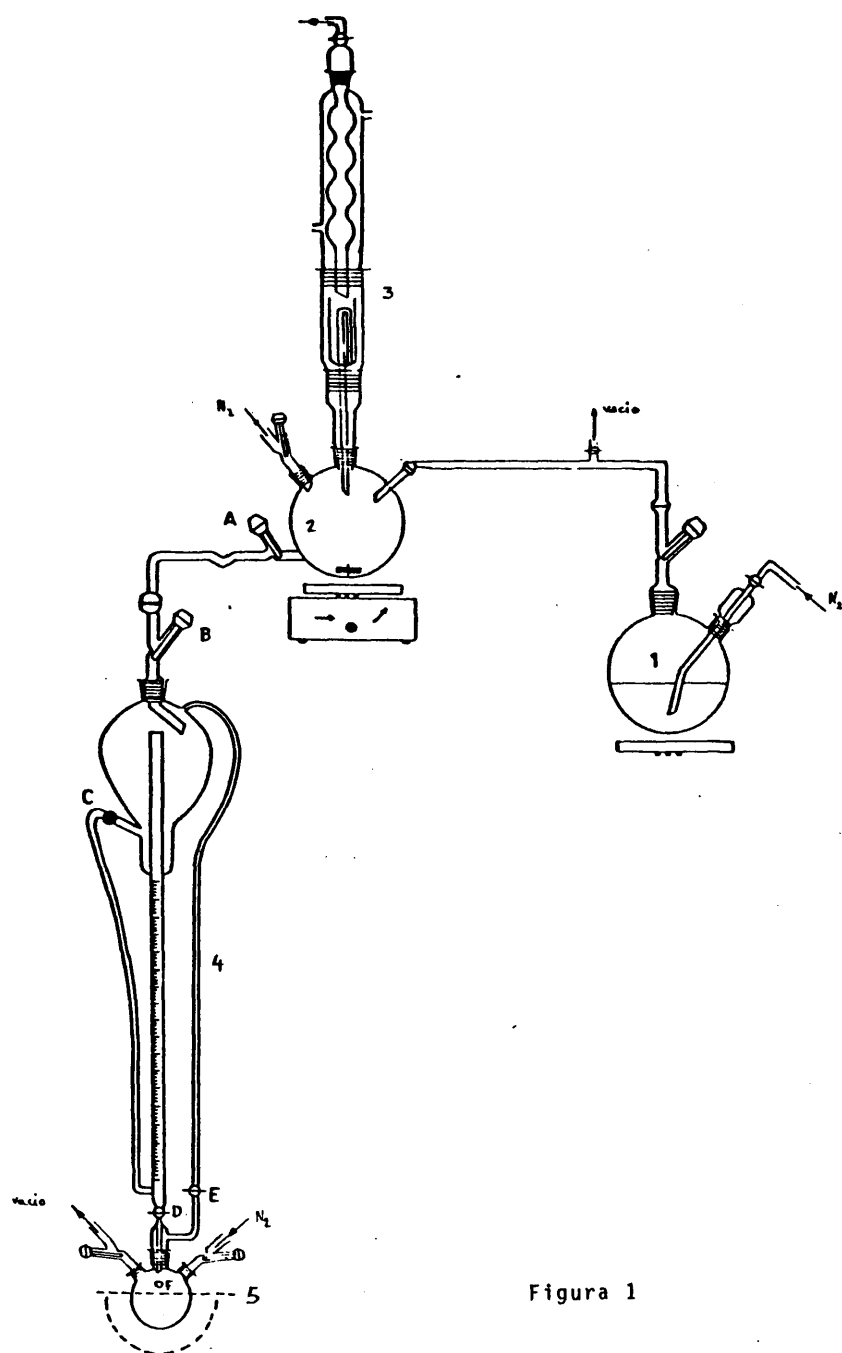


Figura 1

cen mediante una jeringa el sustrato carbonílico, que se desea reducir, disuelto en éter rigurosamente seco (ver descripción experimental).

Todas las partes del aparato poseen salidas independientes a las líneas de vacío y nitrógeno.

2.2. Método experimental de la preparación de la disolución de tetrahidruroaluminato de litio (LAH) y de la reducción de los sustratos carbonílicos.

Se describe a continuación el procedimiento general para la reducción de los sustratos carbonílicos. Las únicas variaciones a introducir para cada reacción en particular son las que derivan de las cantidades de reactivo y sustrato, que dependen del compuesto carbonílico y de la concentración de la disolución de LAH.

La sistemática que se describe tiene por objeto la eliminación de todas las trazas de humedad en las diversas partes del aparato, así como en los materiales y disolventes utilizados.

2.2.1. Preparación de la disolución de LAH en éter dietílico.

En un cartucho Whatman (parte 3 del esquema descrito en 2.1) se pesan 5,0 g. de LAH^{*} previamente al montaje del aparato. Una vez montado, según se describe en 2.1. y después de haber cerrado la llave F, se hace vacío en todo el sistema hasta una presión de 0,1 Torr. Alcanzada dicha presión se rellena con nitró-

*Carlo Erba 95%.

geno seco todo el aparato. Esta operación de vaciado y llenado se repite tres veces consecutivas. Mientras se efectúan estas operaciones, se pesan aproximadamente 2,0 g de LAH. en el matraz n° 1 y se destilan sobre el mismo, en un aparato de destilación, mantenido bajo atmósfera de nitrógeno seco, 800 ml. de éter dietílico^{*}. Finalizada la destilación se conecta el matraz 1 al aparato y se pasa una corriente de nitrógeno seco, -manteniendo cerrada la llave F- sobre la suspensión de LAH en Et₂O, hasta que se aprecia una sobrepresión en el mismo. A continuación se procede a la destilación del éter dietílico del matraz 1 al matraz 2, calentando con una placa de calefacción y manteniendo una suave corriente de nitrógeno; se conecta asimismo el paso de agua a través del refrigerante de la sección 3. En este proceso se observa que parte del éter condensa en el matraz 2 y parte en el refrigerante de reflujo con lo que empieza a extraer el LAH contenido en el cartucho de extracción. Finalizada la destilación se procede a completar la extracción de LAH calentando el matraz 2 durante dos horas, tiempo suficiente para terminar la extracción del LAH, eliminando las impurezas no solubles. Durante todo el proceso se mantiene un paso suave de nitrógeno seco. La disolución de LAH se deja en reposo durante 12 horas. Pasado este tiempo se procede a trasvasar la disolución a la bureta de dosificación 4, operando con las llaves A y B. La disolución queda, una vez trasvasada, totalmente transparente e incolora. A continuación, se trasvasan 15 ml. de la disolución al matraz 5, operando con las llaves C, D y E, con objeto de proceder poste-

* Purificado según (6).

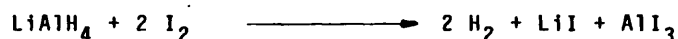
riormente a la determinación de la concentración de la disolución. Finalmente, se desconecta la bureta de dosificación para así ser utilizada en las reacciones siguientes.

2.2.2. Valoración de la disolución de LAH en éter dietílico.

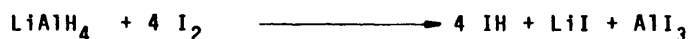
2.2.2.1. Antecedentes bibliográficos.

La determinación de la concentración de disoluciones de LAH ha sido objeto de estudio por H. Felkin (10). Este autor realiza una revisión crítica de los distintos métodos de valoración contrastando los resultados obtenidos con el propuesto por él mismo -"Valoración yodométrica de una disolución de tetrahidruroaluminato de litio"- . Este es, hoy día el más utilizado, tanto por su fiabilidad (el error no es en ningún caso mayor del 1%) como por la gran sencillez operativa (11)(12).

El método se basa en que la reacción de LiAlH_4 con un exceso de yodo (4 moles por mol de LiAlH_4) consume exactamente dos moléculas de yodo y tiene lugar según la ecuación:



Aún en presencia de un gran exceso de yodo (incluso diez veces la cantidad teórica) no se produce la reacción:



El procedimiento experimental que ha sido seguido en el presente trabajo se describe a continuación.

2.2.2.2. Método experimental.

A un erlenmeyer se añaden 20 ml. de una disolu-

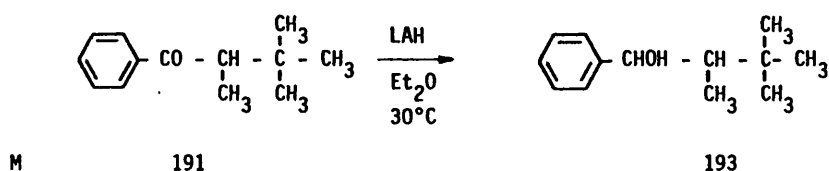
ción de yodo en benceno 0,4 N. Sobre ellos se adicionan rápidamente y con agitación una muestra de 10 ml. de la disolución etérea de LiAlH_4 extraída con una jeringa a través del septum F. A continuación se diluye con agua, se añaden unas gotas de ácido acético diluido y 5 ml. de etanol. El exceso de yodo se valora por retroceso utilizando una disolución acuosa standard de tiosulfato sódico 0,2 N, necesitándose 28,4 ml.

Concentración de la disolución de LiAlH_4 0,115 M. La precisión de la valoración es de 1%.

2. 2.3. Reducción de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas.

En este apartado se recogen los detalles experimentales de los procesos de reducción de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas con una disolución de LAH en Et_2O , de concentración 0,115 M. (en algunos casos se utilizó otra disolución de concentración 3×10^{-2} M sin observarse cambios en el resultado estereoquímico). En todos los casos se utilizaron 100-200 mg. de muestra, obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos, empleando disoluciones transparentes de LiAlH_4 en éter dietílico, a 30°C y con un tiempo de reacción de 2 horas. En todas las reacciones se utilizó, como sistema de reacción, el dispositivo experimental descrito en el apartado 2.1 (secciones 4 y 5 del aparato).

El procedimiento general que describimos viene referido a la reacción de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona con una disolución 0,115 M de LAH en Et_2O .



Se conecta el matraz 5 provisto de una pieza de agitación magnética a la bureta de dosificación y se hace vacío en el mismo hasta una presión de 0,1 Torr, manteniendo cerradas las llaves D y E de la bureta. A continuación se rellena el sistema con nitrógeno seco, repitiéndose el proceso de vaciado y llenado tres veces consecutivas, dejando por último una corriente suave de nitrógeno seco. Realizadas las operaciones anteriores se añaden al matraz de reacción mediante la bureta dosificadora 20,4 ml. de la disolución de LAH 0,115 M en Et₂O ($2,34 \times 10^{-3}$ moles), manteniendo la agitación hasta que se alcanza la temperatura de 30°C. A continuación, a través del septum F y mediante una jeringa provista de una aguja de acero inoxidable se adicionan 150 mg. ($7,8 \times 10^{-4}$ moles) de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona disuelta en 3 ml. de éter dietílico*. Finalizada la adición, se mantiene la agitación bajo una suave corriente de nitrógeno y a 30°C, durante dos horas.

Por último, se hidroliza la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter dietílico. Los ex-

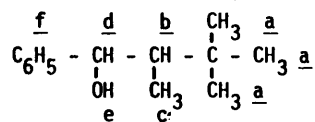
* Recientemente destilado sobre LAH en atmósfera de nitrógeno a un matraz provisto de septum, a través del cual y con una jeringa se toma el volumen necesario, evitando de esta forma el contacto con la atmósfera, adicionándolo sobre la cetona introducida en un vial.

tractos etéreos reunidos se lavan con agua saturada de NaCl y se secan sobre sulfato magnésico anhidro, eliminandose el éter a vacío. En todos los casos, los productos de reacción fueron analizados por IR y $^1\text{HRMN}$ observándose la desaparición total de cetona. Los datos espectroscópicos se recogen a continuación. Los espectros IR se registraron en disolución de tetracloruro de carbono. Los espectros de $^1\text{HRMN}$ se registraron en disolución de tetracloruro de carbono usando TMS como referencia interna, a 25°C.

Tabla 19

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLAS DIASTEREOMERAS

($\alpha + \beta$) 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 1a.



IR. 3600 cm^{-1} (OH libre-st.), 3450 (OH asociado-st). (n° 36 colección).

$^1\text{HRMN}$ (n° 37 colección).

Señal	Desplazam. δ ppm	Int.	Multip.	Cte. de acop, Hz.	Asignación.
1	0,50	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	0,98	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,50	1H	Múltiplete	-	<u>b</u>
4	2,40	1H	Singlete	-	<u>e</u>
5	4,40	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
6	4,98	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
7	7,15	5H	Singlete aparente	-	<u>f</u>

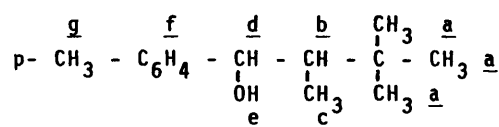
CROMATOGRAFIA GAS - LIQUIDO

Columna: UCC a110% sobre Chromosorb GW-AW

Longitud columna: 2 m. Diámetro : 1/8"
 Temperatura columna 140°C
 Flujo gas portador: 65 ml/min.
 Tiempo de retención: 11,40 min (α) ; 12,30 min (β).

Tabla 20

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLES DIAS-
 TEREOMEROS (α + β) 1-p-METILFENIL2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 2a



IR: 3600 cm⁻¹ (OH libre-st), 3450 (OH asociado-st) (n° 38 colec-
 ción).

¹HRMN (n° 39 colección).

Señal.	Desplazam. δ ppm	Intens.	Múltipl.	Cte. acopl. Hz.	Asig.
1	0,50	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	0,98	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,50	1H	Múltiplete	-	<u>b</u>
4	1,80	1H	Singlete	-	<u>e</u>
5	2,30	3H	Singlete	-	<u>g</u>
6	4,40	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
7	4,98	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
8	7,15	4H	Singlete aparente	-	<u>f</u>

CROMATOGRAFIA GAS - LIQUIDO.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud columna: 2 m. Diámetro: 1/8".

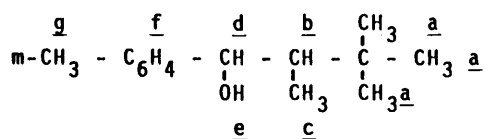
Temperatura columna: 150°C

Flujo gas portador: 65 ml/min.

Tiempo de retención: 12,40 min. (α); 13,40 min. (β).

Tabla 21

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLES DIAS-
TEREOMEROS ($\alpha + \beta$) 1-m-METILFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 3a



IR: 3600 cm^{-1} (OH libre-st), 3450 cm^{-1} (OH asociado-st) (n° 40 colección).

$^1\text{HRMN}$ (n° 41 colección)

Señal	Desplaz. δ ppm	Int.	Multip.	Cte. acop. Hz	Asig.
1	0,50	3H	Dobleto	6	<u>c</u>
2	0,98	9H	Singleto	-	<u>a</u>
3	1,50	1H	Multiplete	-	<u>b</u>
4	1,90	1H	Singleto	-	<u>e</u>
5	2,30	3H	Singleto	-	<u>g</u>
6	4,40	1H	Dobleto	7,4	<u>d</u> (α)
7	4,98	1H	Dobleto	1,6	<u>d</u> (β)
8	7,15	4H	Singleto aparente	-	<u>f</u>

CROMATOGRAFIA GAS - LIQUIDO.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud columna: 2 m. Diámetro : 1/8" .

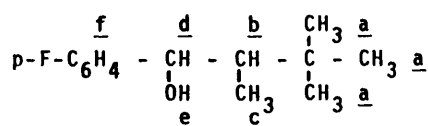
Flujo gas portador: 65 ml/min.

Tiempo de retención: 16,80 min (α); 18,50 min. (β)

Tabla 22

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLES DIAS-
TEREOMEROS ($\alpha + \beta$) 1-p-FLUORFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 6a

-180-



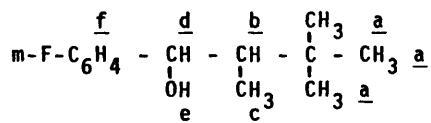
IR: 3600 cm^{-1} (OH, libre-st), 3400 cm^{-1} (OH, asociado-st) (n° 42 colección)

$^1\text{HRMN}$ (n° 43 colección).

Señal.	Desplaz. δ ppm	Int.	Multip.	Cte. acopl. Hz	Asignación
1	0,50	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	0,98	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,90	1H	Multiplete	-	<u>b</u>
4	2,00	1H	Singlete	-	<u>e</u>
5	4,40	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
6	4,98	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
7	6,95	4H	Multiplete	-	<u>f</u>

Tabla 23

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLAS DIAS-
TEREOMEROS (α + β) 1-m-FLUORFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 7a



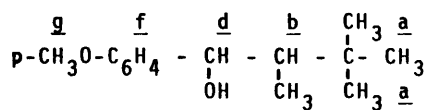
IR: 3600 cm^{-1} (OH, libre-st), 3400 cm^{-1} (OH, asociado-st) (n° 44 colección)

$^1\text{HRMN}$ (n° 45 colección).

Señal.	Desplaz. δ ppm	Int.	Multip.	Cte. acopl. Hz	Asignación
1	0,55	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	1,00	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,55	1H	Multiplete	-	<u>b</u>
4	2,05	1H	Singlete	-	<u>e</u>
5	4,50	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
6	5,05	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
7	7,00	4H	Multiplete	-	<u>f</u>

Tabla 24

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLES DIAS-
TEREOMEROS ($\alpha + \beta$) 1-p-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 4a.



IR. 3600 cm^{-1} (OH, libre-st), 3400 cm^{-1} (OH, asociado-st) (n° 46 colección)

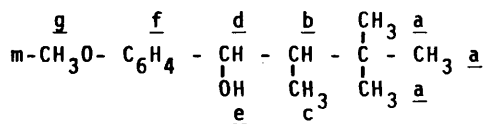
$^1\text{HRMN}$ (n° 47 colección).

Señal.	Desplaz. δ ppm	Int.	Multip.	Cte. acopl. Hz	Asignación.
1	0,50	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	0,98	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,30	1H	Singlete	-	<u>e</u>
4	1,50	1H	Multiplete	-	<u>b</u>
5	3,75	3H	Singlete	-	<u>g</u>
6	4,40	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
7	4,98	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
8	6,75	2H	Doblete apar.	Parte AA'*	<u>f</u>
9	7,15	2H	Doblete apar.	Parte BB'*	<u>f</u>

* Ambos grupos de señales forman parte de un sistema AA'BB'.

Tabla 25

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLES DIAS-
TEREOMEROS ($\alpha + \beta$) 1-m-METOXIFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 5a



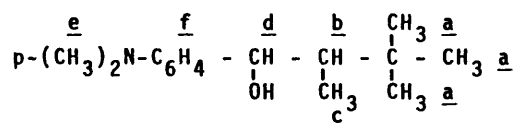
IR: 3600 cm^{-1} (OH, libre-st), 3450 cm^{-1} (OH, asociado-st) (n° 48 colección)

$^1\text{HRMN}$ (n° 49 colección).

Señal.	Desplaz. δ ppm	Int.	Multip.	Cte. acopl. Hz.	Asignación.
1	0,50	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	0,98	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,50	1H	Multiplete	-	<u>b</u>
4	2,05	1H	Singlete	-	<u>e</u>
5	3,75	3H	Singlete	-	<u>g</u>
6	4,40	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
7	4,98	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
8	6,95	4H	Multiplete	-	<u>f</u>

Tabla 26

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLES DIAS-TEREOMEROS (α + β) 1-p-N,N,DIMETILAMINOFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL. 8a



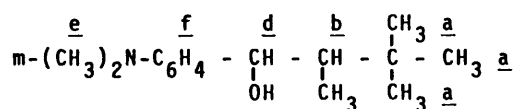
IR: 3600 cm^{-1} (OH, libre-st), 3400 cm^{-1} (OH, asociado-st) n° 50 colección).

$^1\text{HRMN}$: (n° 51 colección).

Señal.	Desplaz. δ ppm.	Int.	Multipl.	Cte. acopl. Hz.	Asignación.
1	0,55	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	0,98	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,60	1H	Multiplete	-	<u>b</u>
4	2,80	6H	Singlete	-	<u>e</u>
5	4,35	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
6	4,90	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
7	6,40-7,10	4H	Multiplete	-	<u>f</u>

Tabla 27

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLAS DIAS-
TEREOMEROS ($\alpha + \beta$)-1-m-N,N,DIMETILAMINOFENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-
BUTANOL. 9a



IR: 3600 cm^{-1} (OH, libre-st), 3400 cm^{-1} (OH, asociado-st) (n° 52 colección).

$^1\text{HRMN}$: (n° 53 colección).

Señal.	Desplaz. δ ppm	Int.	Multipl.	Cte. acopl. Hz.	Asignación.
1	0,55	3H	Doblete	6	<u>c</u>
2	1,00	9H	Singlete	-	<u>a</u>
3	1,60	1H	Multiplete	-	<u>b</u>
4	2,85	6H	Singlete	-	<u>e</u>
5	4,30	1H	Doblete	7,4	<u>d</u> (α)
6	4,90	1H	Doblete	1,6	<u>d</u> (β)
7	6,80	4H	Multiplete	-	<u>f</u>

2.3. VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLAS DIASTEREOMEROS.

2.3.1. Elección del procedimiento.

Actualmente los dos métodos de mayor utilización para resolver el problema de la valoración de mezclas racémicas de carbinolas diastereómeros son la resonancia magnética nuclear y la cromatografía en fase gaseosa. En nuestro caso, se ha resuelto por espectroscopía de $^1\text{HRMN}$ una vez observada la perfecta diferenciación de señales "clave" en estos espectros. Se utilizaron directamente como muestras para el regis-

tro de los espectros los brutos resultantes en cada una de las reacciones objeto de estudio, ya que no planteaban problemas, dada la total ausencia de subproductos.

Los resultados de las valoraciones por $^1\text{HRMN}$ se comprobaron por cromatografía en fase gaseosa, en aquellos casos en que esto fue posible.

2.3.2. Descripción del procedimiento y resultados.

Los espectros de $^1\text{HRMN}$ de las mezclas racémicas de carbonos diastereómeros, registrados en disolución de CCl_4 , utilizando TMS como referencia interna (ver espectros colección), presentan como señal clave para la valoración, la correspondiente a la resonancia del protón \underline{d} , cuyos parámetros magnéticos se recogen en el apartado 2.2.3. El desplazamiento químico de dicho protón es muy diferente para el carbinol α ($\delta = 4,40$ ppm) y para el carbinol β ($\delta = 4,98$ ppm) (13). La ampliación de esa zona del espectro y su repetida integración ha permitido deducir la composición de cada una de las mezclas. (Tabla 28).

En los casos en que se pudo confirmar por cromatografía en fase gaseosa, las condiciones utilizadas fueron las recogidas en el apartado 2.2.3.

Tabla 28

VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS, OBTENIDOS EN LA REDUCCION DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA CON LAH, EN Et₂O A 30°C.^{a)}

TECNICA DE VALORACION		
Sustituyente	RMN % $\alpha(\pm 2)$	CGL % $\alpha(\pm 3)$
-H	96	96
-p-F	95	-
-m-F	95	-
-p-Me	95	94
-m-Me	95	95
-p-OMe	95	-
-m-OMe	95	-
-p-NMe ₂	96	-
-m-NMe ₂	96	-

^{a)} Condiciones experimentales referidas en 2.2.3. Los resultados fueron iguales utilizando diferentes concentraciones de LAH.

2.4. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS (RR,SS) y (SR,RS) A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL.

2.4.1. Introducción.

En este apartado vamos a discutir la asignación de las configuraciones relativas (RR,SS) y (SR,RS) de los carbinoles obtenidos, bajo la forma de racematos diastereómeros (RR,SS) y (RS,SR), en las reacciones de reducción de los precursores carbonílicos correspondientes (1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona) con tetrahidruroaluminato de litio.

La asignación de configuraciones relativas de carbinoles diastereómeros puede resolverse mediante la aplicación de diversas técnicas instrumentales, entre las que destaca la espectros-

copla de resonancia magnética nuclear de protón. La aplicación de estas técnicas está basada en la relación existente -ecuación /1/- entre cualquier parámetro magnético experimental observado ρ^{obs} ; el parámetro magnético individual correspondiente a cada conformero, ρ_i^0 , y los valores de las poblaciones (k_i) de cada uno de los conformeros que participan en el equilibrio conformacional, expresadas como fracciones molares ($\sum_{i=1}^n k_i = 1$) (14)(15).

$$\rho_{obs} = \sum_{i=1}^n \rho_i^0 k_i \quad /1/$$

La validez de esta correlación, está condicionada por dos requisitos fundamentales; a) que la velocidad de interconversión de los conformeros debe ser mayor que la del fenómeno que da lugar a la resonancia magnética nuclear, con lo que los parámetros magnéticos observados aparecen promediados y b) el tiempo de residencia en cada conformero debe ser superior al tiempo de transición entre los mismos. Ambas condiciones se cumplen en las condiciones de trabajo usuales en resonancia magnética nuclear de protón (temperatura ambiente) aunque, a temperaturas suficientemente bajas puede, por "congelación del equilibrio", llegarse a una situación en que los conformeros sean directamente observables, por ser su tiempo de residencia mayor que el tiempo de transición a esa temperatura.

La asignación de configuraciones relativas (RR,SS) y (SR, RS) a los diastereómeros del 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol ha sido realizada previamente (16)(9). Por nuestra parte hemos llevado a cabo la verificación de dicha asignación (13),

a los racematos diastereoméricos (1R,2R)(1S,2S) y (1R,2S) (1S2R) de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanol.

El espectro de $^1\text{HRMN}$ del isómero α , obtenido en la reducción de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol con LAH en éter dietílico, se registró en un espectrómetro de 100 MHz Varian XL-100 y el del isómero β obtenido en la condensación del 2,3,3-trimetilbutanal con bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico, se registró en un espectrómetro de 60 MHz Varian T60A. En ambos casos se utilizaron disoluciones de los carbinos racémicos en CCl_4 , a 30°C y con TMS como referencia interna. Los parámetros magnéticos protónicos de ambos isómeros α y β se dan en la tabla 29. La asignación de protones a grupos de líneas es inmediata. No se han tenido en cuenta los acoplamientos de los protones aromáticos con el protón bencílico H, ni los del protón hidroxílico dado que no se observan en el espectro, por lo que resta un sistema de cinco espines, que se ha asimilado a un sistema ABX_3 , para calcular, de un modo aproximado, los parámetros magnéticos del isómero α (tabla 29).

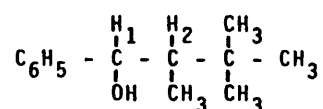
2.4.2. Análisis conformacional semicuantitativo de los diastereómeros (RR,SS) y (SR,RS) de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanol.

La estimación semicuantitativa de las poblaciones conformacionales, N_i , expresadas como fracción molar se ha llevado a cabo de acuerdo con el método descrito (17), mediante la evaluación de las energías conformacionales relativas G_i^0 , las cuales a su vez se estiman mediante el cómputo y evaluación de las in-

teracciones estéricas diferenciales presentes en los conformeros considerados (tabla 30).

Tabla 29

PARAMETROS MAGNETICOS PROTONICOS DE LOS ISOMEROS α Y β DEL 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL.

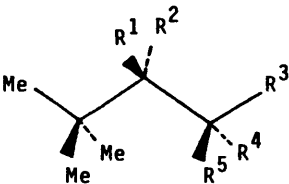


Desplazam. químico.	Isómero α δ ppm	Isómero β δ ppm.	Ctes. de acoplam.	Isómero α J(Hz)	Isómero β J(Hz)
H ₁	4,41 ^a	5,1	J _{1,2}	7,4 ^a	1,6 ^c
H ₂	1,63 ^a	1,4-1,2 ^b	J _{2,CH₃}	7,5 ^a	7,0 ^c
CH ₃	0,53 ^a	0,76			
C(CH ₃) ₃	0,98	1,1			
C ₆ H ₅	7,2	7,1			
OH	1,8	1,3			

a) Valores calculados mediante el análisis del sistema ABX₃, constituido por H₁, H₂ y los protones del grupo metilo; b) entorno en que aparece el multiplete complejo correspondiente; c) valores aproximados, deducidos por medida directa sobre el espectro.

Tabla 30

ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS ISOMEROS (1R,2R) Y (1R,2S) DE 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL.

	ISOMERO.	CONFORMERO.	R ¹ .	R ² .	R ³ .	R ⁴ .	R ⁵ .	Ni.
	1R,2R	I	Me	H ₂	Ar	OH	H ₁	0,95
		II	Me	H ₂	OH	H ₁	Ar	0,02
		III	Me	H ₂	H ₁	Ar	OH	0,02
	1R,2S	IV	H ₂	Me	Ar	OH	H ₁	0,72
		V	H ₂	Me	OH	H ₁	Ar	0,27
		VI	H ₂	Me	H ₁	Ar	OH	0,01

De acuerdo con estos resultados, de aquí en adelante solo se han tenido en cuenta los conformeros I, III, IV y V.

2.4.3. Asignación de configuraciones relativas

La asignación de configuraciones relativas a partir de las constantes de acoplamiento vecinal observadas exige una estimación previa de las poblaciones de los conformeros de ambos isómeros mediante el planteamiento y resolución del sistema constituido por las ecuaciones /2/ y /3/, en las que J^{obs} es la constante de

$$J^{obs} = \sum_i N_i J_i^0 \quad /2/ \quad \sum_i N_i = 1 \quad /3/$$

acoplamiento vecinal observada para cada uno de los isómeros y J_i^0 la constante de acoplamiento vecinal correspondiente al conformero i . De este modo se puede plantear un sistema de cuatro ecuaciones, cuya resolución permite calcular los valores de cuatro poblaciones, siempre que se puedan estimar con suficiente garantía los valores de J_i^0 , cuya definición y evaluación se recoge en la tabla 31.

Tabla 31

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO MODELO, J_i^0 , DEFINIDAS PARA EL SISTEMA ROTACIONAL $C_1 - C_2$.

CONFORMERO	I	III	IV	V	VALORES MODELO
CONSTANTE DEFINIDA.	$J_{1,2} = J_1^{oa}$	$J_{1,2} = J_1^{os}$	$J_{1,2} = J_1^{os}$	$J_{1,2} = J_1^{oa}$	$J_1^{oa} = 10,7 \text{ Hz}^*$ $J_1^{os} = 1,47 \text{ Hz}^*$

* Valores observados en el (3R, 5R) (3S, 5S) -5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (18).

De este modo se han calculado, considerando las dos posibilidades de asignación configuracional, los valores de las poblaciones conformacionales recogidas en la tabla 32, en la que se han incluido para su comparación la distribución conformacional calculada a partir de las energías de interacción estérica.

Tabla 32

METODO DE CALCULO	N _I	N _{III}	N _{IV}	N _V	ASIGNACION DE CONFIGURACIONES
¹ HRMN	0,64	0,36	0,99	0,01	α = (1R,2R) (1S,2S)
					β = (1R,2S) (1S,2R)
	0,01	0,99	0,36	0,64	α = (1R,2S) (1S,2R)
					β = (1R,2R) (1S,2S)
ANALISIS CONFORMACIONAL.	0,95	0,02	0,72	0,27	

Contrastando los valores de las poblaciones conformacionales calculadas por ambos métodos se llega, inequívocamente, a la siguiente asignación de configuraciones relativas: *carbinol α racemato* (1R,2R) (1S,2S), y *carbinol β racemato* (1R,2S) (1S,2R), lo que está plenamente de acuerdo con la asignación realizada anteriormente basada en los desplazamientos químicos observados para el grupo metilo unido al carbono quiral contiguo al carbono carbonílico (16) y mediante la comparación de la constante de acoplamiento vecinal J_{1,2} de cada diastereómero (9).

2.5. REDUCCIONES COMPETITIVAS CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO (LAH)

2.5.1. Introducción.

Se han realizado las reducciones competitivas de 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona 1 y ocho diferentemente sustituidas 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona (p-Me 2, m-Me 3, p-OMe 4, m-OMe 5, p-F 6, m-F 7, p-NMe₂ 8, m-NMe₂ 9) con LAH en éter dietílico a 30°C. Se han calculado las velocidades relativas, haciendo reaccionar pares de cetonas con un defecto de hidruro de 0,05:1 a 0,40:1 y estudiando la relación de cetonas sin reaccionar por CGL.

El método de cinética competitiva ha sido utilizado desde hace tiempo (19) (12) para el estudio del mecanismo de la reducción de compuestos carbonílicos por LAH, debido a la dificultad de la medición de velocidades absolutas en cinéticas rápidas. Solo muy recientemente, se ha logrado por medio de la técnica "stopped-flow" (flujo discontinuo) estudiar la cinética de estas reacciones (20)(21)(22).

La validez del método de cinéticas competitivas se comprobó realizando diferentes ensayos. Así, para comprobar la no existencia de problemas de difusión en la adición del hidruro a las cetonas, se determinaron las constantes relativas de velocidad a diferentes relaciones molares de hidruro: cetonas desde, 0,075:1 a 0,26:1, obteniendo una excelente reproducibilidad en los resultados. El efecto de la adición de una segunda cetona en las cinéticas competitivas se comprobó que no afectaba la rela-

ción de carbinos diastereómeros lo que es consistente con lo propuesto por Eliel (19) de que durante las reacciones con LAH, la especie AlH_4^- es constantemente regenerada por desproporción de los alcóxidos intermedios y que dichos alcóxidos no toman parte en el proceso de reducción. En el caso más desfavorable de un gran defecto de LAH, relación 0,07:1, tampoco se encontraron variaciones ni en el resultado estereoquímico ni en el cinético.

La relación de constantes de velocidad se calculó a partir de la expresión /4/, donde X_0 e Y_0 son las concentraciones iniciales

$$k_y/k_x = \frac{\log Y_t/Y_0}{\log X_t/X_0} \quad /4/$$

les de cada cetona y X_t e Y_t sus concentraciones en el tiempo t . El tratamiento de la ecuación /4/ en función de los datos cromatográficos conduce a la ecuación /5/, donde S_{x_0} , S_{y_0} y S_0 son las

$$\log \frac{S'_{y_1}}{S_{y_0}} \cdot \frac{S_0}{S'_0} = \frac{k_y}{k_x} = \log \frac{S'_{x_1}}{S_{x_0}} \cdot \frac{S_0}{S'_0} \quad /5/$$

superficies de las cetonas (x, y) y del patrón interno en la muestra inicial y S'_{x_1} , S'_{y_1} , S'_0 las correspondientes en la muestra final (23).

2.5.2. Procedimiento general.

Se detalla a continuación el procedimiento seguido en las reducciones competitivas. En todas las reacciones se utilizó, como sistema de reacción, el dispositivo experimental descrito en el apartado 2.1. (partes 4 y 5 del apartado). Se empleó una disolu-

ción transparente de LAH en éter dietílico de concentración 3×10^{-2} M, a 30°C y con un tiempo de reacción de 10 minutos.

El matraz de reacción 5, provisto de una pieza de agitación magnética, se conecta a la bureta de dosificación y se evacua el aire del mismo hasta una presión de 0,1 Torr, manteniendo cerradas las llaves D y E de la bureta. A continuación se rellena el sistema con nitrógeno seco, repitiéndose el proceso de vaciado y llenado tres veces consecutivas, dejando por último una corriente suave de nitrógeno seco. Realizadas las operaciones anteriores se añade al matraz de reacción, a través del septum F y mediante una jeringa provista de una aguja de acero inoxidable, una mezcla equimolar de las dos cetonas correspondientes y Tetralina* (utilizada como patrón interno) en éter dietílico**. Se termostatiza a 30°C y entonces se añade mediante la bureta dosificadora el volumen correspondiente de LAH en éter dietílico, en defecto. Se mantiene la agitación bajo una suave corriente de nitrógeno y a 30°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se hidroliza con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter dietílico. Los extractos etéreos unidos se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico y se secan

* E. MERCK AG-DARMSTADT. Tetralin fur Chromatographie GC > 98%.

** Recientemente destilado sobre LAH en atmósfera de nitrógeno a un matraz provisto de septum, a través del cual y con una jeringa se toma el volumen necesario para mantener la misma concentración en todos los experimentos. Se adiciona sobre la mezcla equimolar de cetonas y Tetralina introducidas en un vial de donde una vez homogenizado se inyecta en el matraz de reacción.

sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se concentró a vacío y se analizó por CGL.

2.5.3. Valoración de las mezcla de reacción.

La valoración de las mezclas de reacción se llevó a cabo por análisis cromatográfico en fase gaseosa, una vez optimizadas las condiciones de separación de los componentes de la mezcla de reacción. La identificación de los componentes de la mezcla de reacción se siguió por comparación de sus tiempos de retención con el de los componentes puros.

Las condiciones del análisis cromatográfico (CGL) así como los tiempos de retención se recogen en la tabla 33.

El método utilizado para la valoración consistió en introducir un patrón interno inalterable en el medio de reacción, Tetralina, en la misma relación de concentraciones fijada para las cetonas.

La valoración se llevó a cabo sobre las cetonas, homologando los cromatogramas de la muestra sin reaccionar (inicial) y después de reacción (final) mediante el patrón interno, que además corrige los efectos de dilución en ambas muestras. La relación de constantes de velocidad se calculó según la expresión /5/ indicada en el apartado 2.5.1. Se realizaron al menos tres valoraciones de cada muestra.

Los resultados obtenidos se detallan en la tabla 34.

Tabla 33

CONDICIONES DE VALORACION DE LAS MEZCLAS DE REACCION, POR CGL^{a)}.

Columna	T ^a columna	Componentes	T. retención (min)	Componentes	T. retención (min)
UCC	150°C	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	2,6 6,6 8,1(α); 8,8 (β)	<u>2</u> <u>2a</u>	10,9 12,4(α); 13,4(β)
UCC	140°C	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	3,3 9,3 11,4(α); 12,3(β)	<u>3</u> <u>3a</u>	14,4 16,8(α); 18,5(β)
UCC	150°C	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	2,6 6,6 7,9(α); 8,4(β)	<u>4</u> <u>4a</u>	20,9 22,5
UCC	150°C	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	2,6 6,6 8,0(α); 8,6(β)	<u>5</u> <u>5a</u>	17,4 21,0
UCC	140°C	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	3,3 9,3 11,6	<u>6</u> <u>6a</u>	8,5 11,6
UCC	140°C	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	3,3 9,3 11,6	<u>7</u> <u>7a</u>	5,5 11,6
UCC	145(10 min) - 190°C a 10°C/min.	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	3,0 7,9 9,7(α); 10,4(β)	<u>8</u> <u>8a</u>	24,5 -
UCC	145(10 min) - 170°C a 10°C/min.	Tetralina <u>1</u> <u>1a</u>	3,0 7,9 9,8(α); 10,6(β)	<u>9</u> <u>9a</u>	30,8 32,3

a) Las siguientes condiciones fueron constantes en todos los casos:

Aparato Perkin-Elmer 3 equipado con 10 Data Collected.

Longitud columna: 2 m. , Diámetro : 1/8".

Temperatura detector y cámara de inyección: 220°C.

Flujo gas portador: 65 ml/min.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Tabla 34

RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS REDUCCIONES COMPETITIVAS DE 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA Y 1-ARIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANONA, CON LAH EN Et₂O, 30°C.

Exp.	Sustituyentes	Hidruro / Cetona	$k_X/k_H^a)$
1	H, p-OMe	0,07 : 1	0,473 ± 0,03
2		0,15 : 1	
3		0,25 : 1	
4	H, m-OMe	0,08 : 1	1,182 ± 0,05
5		0,11 : 1	
6		0,28 : 1	
7	H, p-F	0,07 : 1	1,110 ± 0,05
8		0,13 : 1	
9		0,22 : 1	
10	H, m-F	0,08 : 1	3,457 ± 0,08
11		0,13 : 1	
12		0,30 : 1	
13	H, p-NMe ₂	0,10 : 1	0,233 ± 0,02
14		0,18 : 1	
15		0,25 : 1	
16	H, m-NMe ₂	0,07 : 1	0,327 ± 0,03
17		0,15 : 1	
18		0,26 : 1	
19	H, p-Me	0,09 : 1	0,436 ± 0,03
20		0,18 : 1	
21		0,30 : 1	
22	H, m-Me	0,08 : 1	0,862 ± 0,06
23		0,15 : 1	
24		0,25 : 1	

a) Relación de constantes de velocidad de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanona (k_X) respecto a 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanona (k_H).

II. REACCIONES DE CONDENSACION DE COMPUESTOS ORGANOMAGNESICOS Y ORGANOLITICOS CON COMPUESTOS CARBONILICOS.

1. SINTESIS DE LOS COMPUESTOS CARBONILICOS.

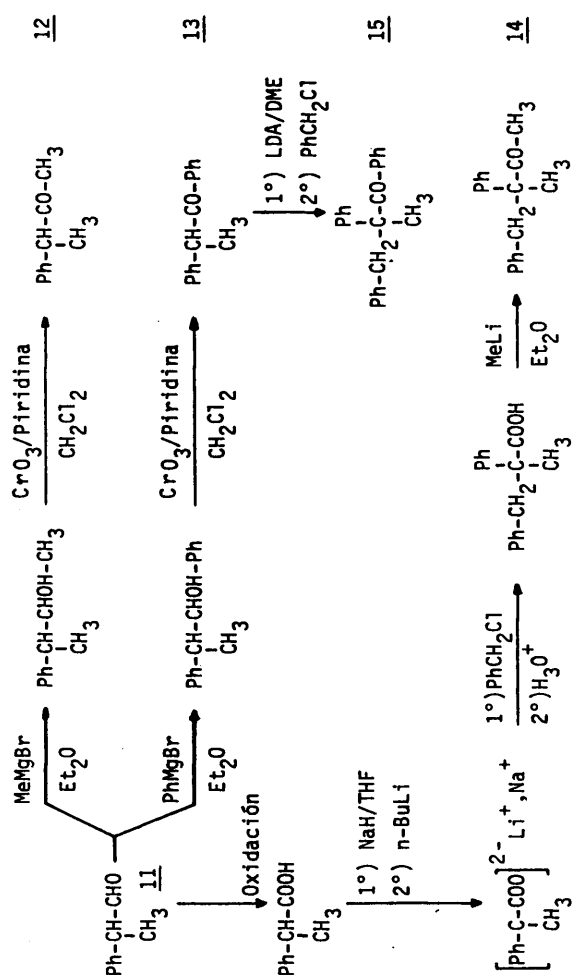
Se han llevado a cabo en este trabajo las reacciones de condensación de compuestos organomagnésicos y organolíticos con los siguientes compuestos carbonílicos: 2-fenilpropanal* 11, 3-fenil-2-butanona 12, 1,3-difenil-1-propanona 13, 3,4-difenil-3-metil-2-butanona 14, 1,2,3-trifenil-2-metil-1-propanona 15, 2-arilpropanal (Ar = X - C₆H₄; X : p-F 16, p-Cl 17), 3-aril-2-butanona (Ar = X - C₆H₄; X : p-F 18, p-Cl 19, p-MeO 20, m-F 21 m-Me 22).

A continuación se describen los métodos de síntesis para los compuestos 12 a 22

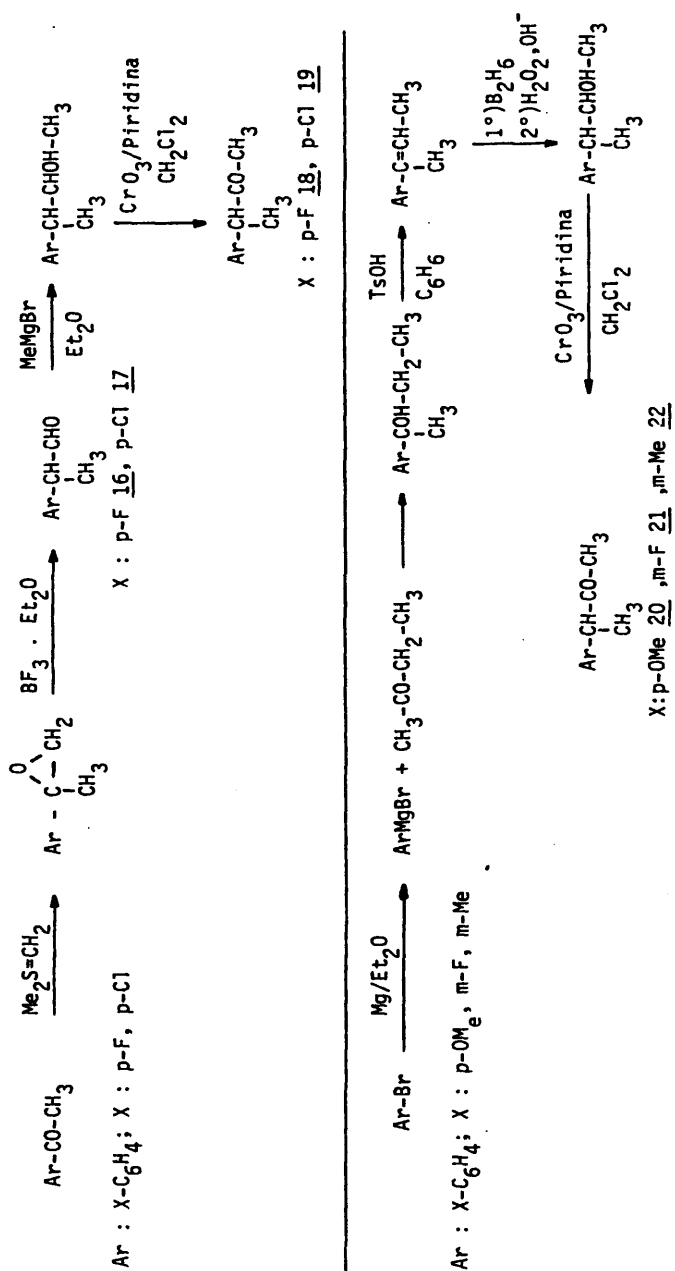
1.1. METODOS DE SINTESIS.

Para la preparación de los compuestos carbonílicos estudiados se han seguido diferentes rutas sintéticas esquematizadas en los esquemas 1 y 2, y que se detallan en los apartados correspondientes.

* MERCK - Schuchardt.



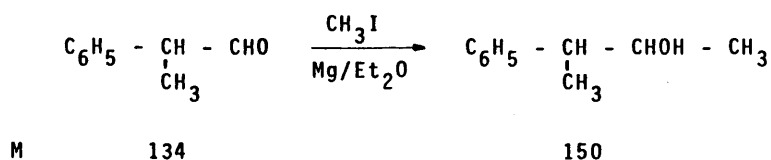
Esquema 1



Esquema 2

1.2. PREPARACION DE 3-FENIL-2-BUTANONA.

1.2.1. Preparación de 3-fenil-2-butanol.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.4.1. de la parte I, para la formación del compuesto de Grignard. El tiempo de reacción se redujo a seis horas y la hidrólisis se realizó con una solución saturada de cloruro amónico.

Se partió de 13,4 g. (0,1 mol) de 2-fenilpropanal.

Obtenidos: 14,8 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto se caracterizó por su espectro de IR y $^1\text{HMRN}$ coincidentes con los previamente descritos (9). Su pureza se siguió por CGL.

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

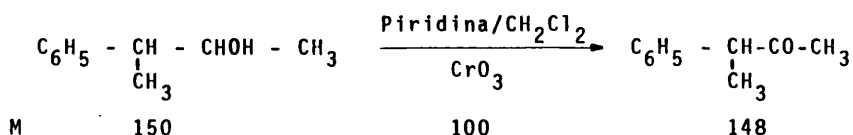
Longitud : 2 m. Diámetro: 1/4".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C.

Tiempo de retención: 20 minutos.

1.2.2. Preparación de 3-fenil-2-butanona.



En un matraz provisto de agitación magnética y enfriado exteriormente con una mezcla frigorífica de hielo y sal, se colocan 31,3 g. (0,396 moles) de piridina^{*} y 495 ml. de cloruro de metileno anhidro^{**}. A continuación se añaden 19,80 g. (0,198 moles) de trióxido de cromo^{***}, lentamente, con objeto de evitar un calentamiento excesivo en la formación del complejo trióxido de cromo-piridina. Terminada la adición, se mantiene la agitación de la mezcla durante 40 minutos, a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se introducen en el matraz de reacción 5 g. (0,033 moles) de 3-fenil-2-butanol disueltos en 10 ml. de cloruro de metileno, apreciándose inmediatamente un brusco viraje de color de la masa de reacción desde el rojo oscuro al negro. La mezcla se mantiene con una fuerte agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtra en una placa filtrante separándose un residuo negro pastoso que se lava sucesivamente con tres porciones de 100 ml. de éter, las cuales se añaden al filtrado. La fase orgánica resultante se trata con 75-100 ml. de hidróxido sódico al 5%, agua y por último con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se seca durante 12 horas sobre sulfato magnésico anhidro, eliminándose el éter a vacío obteniéndose 4,60 g. de un residuo bruto, que se somete a una destilación fraccionada con una columna "Vigreux" de 20 cm. de longitud, recogiendo la fracción que destila a 91-94°C/11 Torr (4,10 g).

* Destilada recientemente sobre hidróxido potásico.

** Purificado según (24).

*** MERCK. zur Analyse. Desecado a vacío con P_2O_5 , durante 12 h.

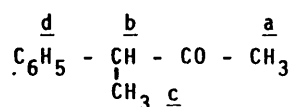
Obtenidos: 4,10 g. Rendimiento máximo: 84%

El producto se caracterizó por su espectro de IR, $^1\text{HRMN}$, y su pureza se siguió por CGL en las mismas condiciones de 1.2.1. (parte II), observándose un único producto con un tiempo de retención de 15.3 minutos, identificándose como 3-fenil-2-butanona.

IR: Máximos de absorción característicos: 1710 cm^{-1} (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$) (n° 54 de la colección).

$^1\text{HRMN}$: Tabla 1 (n° 55 de la colección).

Tabla 1
ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 3-FENIL-2-BUTANONA^{a)}.

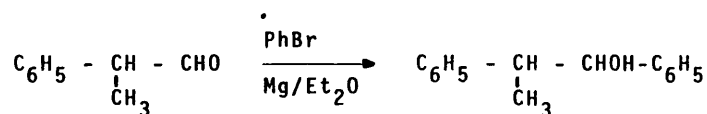


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplamiento Hz.	Asignación
1	1,45	3H	Doblete	6,3	<u>c</u>
2	1,95	3H	Singlete	-	<u>a</u>
3	3,65	1H	Cuadruplete	6,3	<u>b</u>
4	7,25	5H	Singlete aparente	-	<u>d</u>

a) Registrado en CCl_4 , con TMS como referencia interna, 25°C .

1.3. PREPARACION DE 1,2-DIFENIL-1-PROPANONA.

1.3.1. Preparación de 1,2-difenil-1-propanol.



M

134

212

Se siguió el procedimiento general descrito en 1.4.1. de la parte I, para la preparación del compuesto de Grignard. El tiempo de reacción se redujo a 6 horas y la hidrólisis se realizó con una solución saturada de cloruro amónico.

Se partió de 13,4 g. (0,1 mol) de 2-fenilpropanal.

Obtenidos: 21 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ coincidentes con los previamente descritos (23). Su pureza se siguió por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

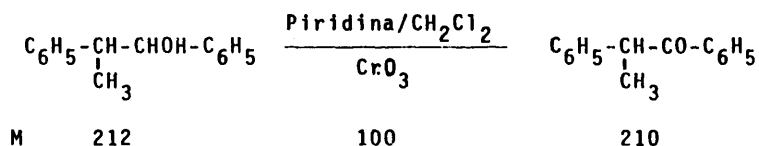
Longitud: 2 m. Diámetro: 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C.

Tiempo de retención: 25 min. , 27 min. Se observa separación de la pareja de diastereómeros α , β .

1.3.2. Preparación de 1,2-difenil-1-propanona.



Se siguió el procedimiento general descrito en 1.2.2. (parte II). Se partió de 5 g. (0,024 moles) de 1,3-difenil-1-propanol.

Obtenidos: 4,90 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR, $^1\text{HRMN}$ y su pureza se siguió por CGL, en las mismas condiciones de 1.3.1. (parte II), observándose un único producto con un tiempo de reten-

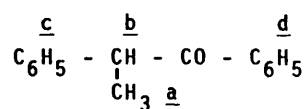
ción de 4,5 minutos que se identificó como 1,3-difenil-1-propanona.

IR: Máximos de absorción característicos: 1680 cm^{-1} (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$) (n° 56 de la colección).

$^1\text{HRMN}$: Tabla 2 (n° 57 de la colección).

Tabla 2

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1,2-DIFENIL-1-PROPANONA^{a)}.

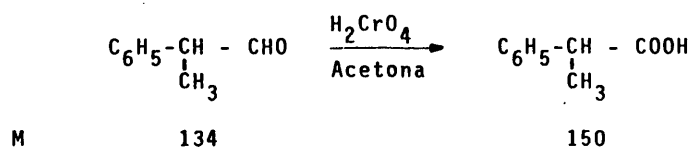


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplamiento Hz.	Asignación
1	1,40	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	4,40	1H	Cuadruplete	7	<u>b</u>
3	6,94	8H	Multiplete	-	<u>c,d</u>
4	7,58	2H	Multiplete	-	<u>d</u>

a) Registrado en CCl_4 , con TMS como referencia interna, 25°C .

1.4. PREPARACION DE 3,4-DIFENIL-3-METIL-2-BUTANONA.

1.4.1. Preparación del ácido 2-fenilpropanoico.



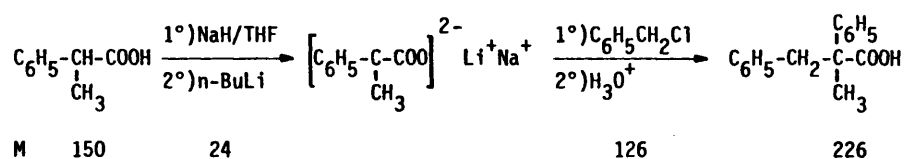
La oxidación del aldehído se llevó a cabo con el reactivo de Jones (25).

En un matraz de 100 ml. de capacidad, provisto de agitación magnética y embudo de adición, se añaden 4 g. (0,030 moles) de 2-fenilpropanal, disueltos en 25 ml. de acetona*. Desde el embudo de adición, se adicionan 15 ml. del reactivo de Jones (6,7 g. de CrO_3 disueltos en 6 ml. de ácido sulfúrico concentrado y diluidos en 50 ml. de agua) lentamente a temperatura ambiente. Terminada la adición se agita durante 15 minutos para que se complete la oxidación. Se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos unidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro.

Obtenidos: 4,30 g. Rendimiento máximo: 95%.

El producto se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$.

1.4.2. Preparación del ácido 2,3-difenil-2-metilpropanoico.



El ácido 2,3-difenil-2-metilpropanoico se preparó por alquilación de la sal doble del ácido 2-fenilpropanoico con cloruro de bencilo según el procedimiento descrito por A. I. Creger (26) y modificado en (9) con el fin de solubilizar totalmente el diión formado después de adicionar n-butil litio, añadiendo un exceso de tetrahidrofurano (THF).

* Purificada según (6).

En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad provisto de un embudo de adición, refrigerante de reflujo, termómetro y agitador magnético, se añaden, una vez evacuado el aire del sistema con N_2 seco, 30 ml. de tetrahidrofurano rigurosamente anhidro*, 3,8 ml. (0,026 moles) de diisopropilamina** y 0,8 g. (0,026 moles) de hidruro sódico***, sobre esta mezcla se adicionan lentamente y con agitación constante 4 g. (0,026 moles) de ácido 2-fenilpropanoico observándose la aparición de un precipitado blanco de la sal del ácido. Se calienta brevemente (10-15 minutos a reflujo). La masa de reacción se enfría a una temperatura inferior a $10^\circ C$ y se adicionan 10 ml. (0,026 moles) de una disolución 1,5 M de n-BuLi**** en n-hexano, manteniendo la temperatura de la masa de reacción por debajo de $10^\circ C$. A continuación se calienta brevemente a $30^\circ C$ a fin de completar la metalación, añadiéndose una cantidad adicional de THF (20 ml) para conseguir la solubilidad total de la sal. Entonces se añaden lentamente 3,4 g. (0,026 moles) de cloruro de bencilo*****, manteniéndose la agitación de la masa de reacción durante seis horas a $30^\circ C$. Por último, se hidroliza con una cantidad suficiente de agua, y se extrae el bruto de reacción con éter dietílico desechándose la fase orgánica. La fase acuosa se acidula con una disolución de HCl 9N, y se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter dietí

* Purificado según (24) y recientemente destilado sobre LAH.

** Fluka A. G. Buchs S.G. recientemente destilada sobre amídulo sódico.

*** Fluka A.G. Buchs S.G. 80% en aceite mineral.

**** Fluka A.G. Buchs S.G. $d_{20}^{20} = 0,70$.

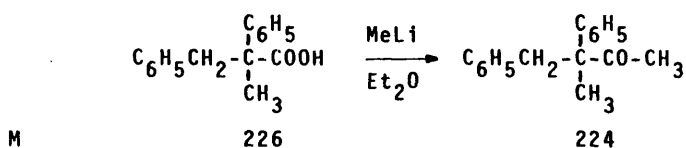
***** Bidestilado sobre P_2O_5 .

lico. Los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío.

Obtenidos: 5 g. Rendimiento máximo: 83%.

La síntesis se continuó con el crudo de reacción, después de ser caracterizado por su espectro IR y $^1\text{HRMN}$.

1.4.3. Preparación de 3,4-difenil-2-metil-2-butanona.



El tratamiento del ácido con metil litio para la preparación de la cetona se realizó según el método de Tegner (27). Se realizó con el crudo de la reacción de bencilación y en este paso se pudo observar la excelente conversión obtenida pues fue prácticamente insignificante (<5%) la 3-fenil-2-butanona procedente del ácido sin bencilar.

En un matraz de tres bocas de 250 ml. de capacidad provisto de embudo de adición, refrigerante de reflujo, agitación magnética y con un dispositivo de paso continuo de N_2 ; se disuelven en 50 ml. de éter* anhidro, 3,5 g. del crudo resultante de la reacción anterior (máximo 0,0104 moles). En atmósfera de N_2 seco y a través del embudo de adición, se añaden lentamente 13 ml. (0,0208 moles) de una disolución de metil litio** en éter dietí-

* Purificado según (6).

** MERCK. Schuchardt.

lico. Se observa la formación de un precipitado blanco (sal de litio del ácido) que se va disolviendo a medida que se añade el metil litio. Se deja con agitación y a temperatura ambiente 30 minutos. Transcurrido este tiempo se hidroliza con agua lentamente. Se extrae con tres porciones de éter dietílico de 25 ml. y se lava con agua varias veces. Se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina a vacfo. Se analizó el crudo de reacción por CGL en las siguientes condiciones:

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: Programada 140 (5 minutos) - 180 a 10°C/min.

T. retención min.	Identificación	%
8,80	3-fenil-2-butanona	3
22,00	3,4-difenil-3-metil-2-butanona	97

La 3-fenil-2-butanona fue identificada por contraste con muestras puras. La separación y purificación se realizó por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo, éter dietílico en una relación 97:3, que se observó como óptima. Procediendo de la manera habitual y utilizando una relación aproximada de alimentación de 1 g. por 40 g. de gel de sílice ^{*} se separaron 2 g. de un producto cromatográficamente puro que se identificó como 3,4-difenil-3-metil-2-butanona por sus espectros de IR y ¹HRMN que se

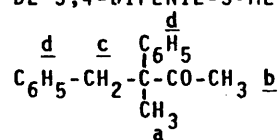
^{*} MERCK. Sílica gel 60.

dan a continuación.

IR: (n° 58 de la colección) -máximos de absorción característicos
(líquido entre cristales)- 1705 cm⁻¹ (fuerte, tensión C=O).
¹HRMN (n° 59 de la colección, tabla 3).

Tabla 3

ESPECTRO DE ¹HRMN DE 3,4-DIFENIL-3-METIL-2-BUTANONA^{a)}.

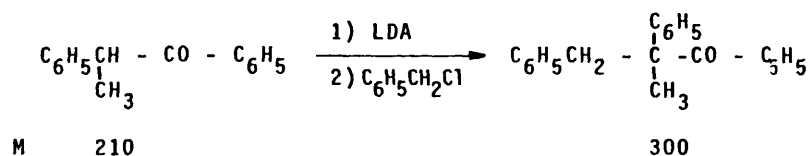


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Asignación
1	1,40	3H	Singlete	<u>a</u>
2	1,85	3H	Singlete	<u>b</u>
3	3,15	2H	Singlete	<u>c</u>
4	7,00	10H	Multiplete	<u>d</u>

a) Registrada en CCl₄ con TMS como referencia interna, 25°C.

1.5. PREPARACION DE 1,2,3-TRIFENIL-2-METIL-1-PROPANONA,

1.5.1. Preparación de 1,2,3-trifenil-2-metil-1-propanona.



Para la preparación de 1,2,3-trifenil-2-metil-1-propanona,

se partió de 1,3-difenil-1-propanona y por una reacción de benzilación siguiendo el procedimiento descrito en (28) se obtuvo la cetona pretendida con buenos rendimientos.

En un matraz de tres bocas de 100 ml. de capacidad provisto de agitador magnético, embudo de adición, refrigerante de reflujo y dispositivo de paso continuo de nitrógeno, se añaden 5,8 ml. (0,04 moles) de diisopropilamina^{*}, 15 ml. de dimetoxietano^{**} y 30 mg. de trifenilmetano (indicador). Se refrigera a -78°C y desde el embudo de adición se añaden lentamente 25 ml. (0,04 moles) de metil litio^{***} en éter dietílico (conc. 1.6 M). Se aprecia la aparición de un intenso color rojo cuya presencia indicará exceso de base. Se deja llegar la temperatura a -20°C y entonces se adicionan 2,6 g. (0,0125 moles) de 1,3-difenil-1-propanona lentamente, persistiendo el color rojo. Después de 15 minutos se calienta a 30°C y se añade 5,9 ml. (0,047 moles) de cloruro de bencilo^{****}. Se deja a temperatura ambiente con agitación durante 6 horas, pasadas las cuales se hidroliza con agua. Se extrae con éter dietílico varias veces y los extractos etéreos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a vacío. La separación y purificación se llevó a cabo por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente

* Fluka A.G. Buchs S.G. recientemente destilada sobre amido sódico.

** MERCK. Schuchardt. Recientemente destilado sobre LAH.

*** MERCK. Schuchardt.

**** Bidestilado sobre P₂O₅

éter de petróleo: benceno en una relación 30:70. Procediendo de la manera habitual y utilizando una relación aproximada de alimentación de 1 g. por 40 g. de gel de sílice* se aislaron 2.6 g. de un producto cromatograficamente puro, que se identificó como 1,2,3-trifenil-2-metil-1-propanona, por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ coincidentes con los descritos (28) así como por su p.f. = 90°C.

IR: -máximo de absorción caracterpística- 1670 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O) (n° 60 de la colección).

$^1\text{HRMN}$: (Tabla 4) (n° 61 de la colección).

Tabla 4

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 1,2,3-TRIFENIL-2-METIL-1-PROPANONA^{a)}.

$$\begin{array}{c}
 \underline{c} \quad \underline{b} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \quad \underline{c} \\
 \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-} \text{C} \text{- CO -C}_6\text{H}_5 \quad \underline{c} \\
 | \\
 \text{CH}_3 \\
 \underline{a}
 \end{array}$$

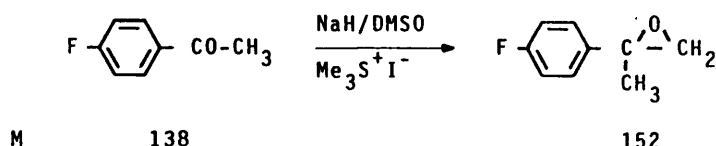
Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplíc.	Asignación
1	1,40	3H	Singlete	<u>a</u>
2	3,20	2H	Singlete	<u>b</u>
3	6,70	15H	Multiplete	<u>c</u>

a) Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

* Sílica gel 60 MERCK.

1.6. PREPARACION DE 2-PARA-FLUORFENIL-PROPANAL

1.6.1. Preparación de 2-p-fluorfenil-2-metil-oxirano (29).



En un matraz de tres bocas de 250 ml. de capacidad, provisto de dos embudos de adición, refrigerante de reflujo, agitación magnética y un dispositivo de paso continuo de nitrógeno, se añaden 1,18 g. de NaH^{*} (0,0396 moles) y 50 ml. de sulfóxido de dimetilo^{**}. Se calienta en atmósfera de nitrógeno con agitación durante una hora a 60-70°C. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción, que ha adquirido un color azul intenso, se deja enfriar hasta temperatura ambiente procediendo entonces a adicionar en contracorriente de nitrógeno, 50 ml. de THF^{***}. En este momento, en uno de los embudos de adición se colocan 7,8 g. de yoduro de trimetilsulfonio^{****} (0,0396 moles) disueltos en 50 ml. de sulfóxido de dimetilo^{**}; en el otro embudo de adición se añaden 4 g. de p-fluoracetofenona^{*****} (0,028 moles) disueltos en 5 ml. de THF^{***}. El matraz de reacción se enfría a 0°C y se adiciona len-

* Fluka AG' 80% NaH in Weissol.

** Recientemente destilado sobre CaH₂.

*** Purificado según (24) y destilado recientemente sobre LiAlH₄.

**** Preparado según (29).

***** MERCK - Schuchardt GC 98%.

tamente el yoduro de trimetilsulfonio. Una vez completada la adición se deja con agitación dos minutos y entonces se adiciona la p-fluoracetofenona, la temperatura se mantiene a 0°C durante 10 minutos mas, pasados los cuales se deja llegar a temperatura ambiente la masa de reacción, manteniendo la agitación durante una hora. La hidrólisis se lleva a cabo con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El crudo de reacción se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter dietílico y los extractos etéreos reunidos se lavan con solución acuosa saturada de cloruro só dico. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se eliminó a vacío.

Peso obtenido: 4,2 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto de reacción fué analizado por IR y ¹HRMN identificándose como 2-p-fluor-fenil-2-metil-oxirano. Su pureza fué determinada por CGL.

Condiciones del análisis por CGL

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

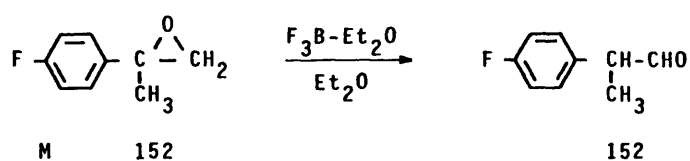
Longitud: 2 m. ϕ : 1/4".

Flujo gas portador (N₂) 65 ml/min.

Temperatura columna: 120°C.

Tiempo retención: 21 minutos.

1.6.2. Preparación de 2-p-fluorfenil-propanal (29).



En un matraz de tres bocas de 250 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, tubo de CaCl_2 y agitación magnética, se disuelve el producto de la reacción anterior (ap. 1.6.1) (4,2 g.) en 80 ml. de éter dietílico*. Después de enfriar a 0°C se añaden 1,75 ml. de trifluor de boro eterato**, manteniendo la agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la solución se diluye con 150 ml. de éter dietílico y se lava con dos porciones de 15 ml. de una disolución de bicarbonato sódico al 10%. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El éter se elimina a vacío.

Peso obtenido: 4,2 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto de reacción se analizó por CGL, observándose que estaba constituido por un único componente que se caracterizó como 2-p-fluorfenil-propanal, mediante sus espectros de IR (Absorción características: 1720 cm^{-1} , fuerte, tensión C=O) y de $^1\text{HRMN}$ (Tabla 5).

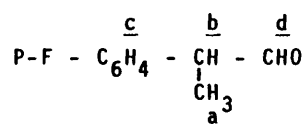
Las condiciones del análisis por CGL, fueron las mismas que las utilizadas en el apartado 1.6.1. (parte II). Tiempo de retención 23 minutos.

* Purificado según (6) y destilado recientemente sobre LiAlH_4 .

** Recientemente destilado.

Tabla 5

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 2-p-FLUORFENIL-PROPANAL*.

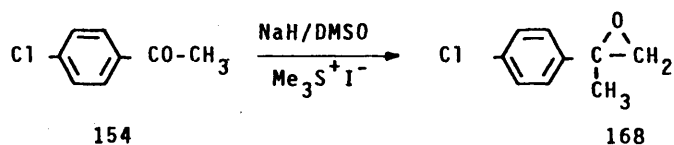


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,6	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	3,7	1H	Cuadruplete	7	<u>b</u>
3	7-7,7	4H	Multiplete	-	<u>c</u>
4	9,8	1H	Singlete	-	<u>d</u>

* Registrado en CCl_4 , utilizando THS como referencia interna

1.7. PREPARACION DE 2-PARA-CLOROFENIL-PROPANAL.

1.7.1. Preparación de 2-p-clorofenil-2-metil-oxirano.



La formación del 2-p-clorofenil-2-metil-oxirano, se llevó a cabo en condiciones idénticas a las utilizadas en la preparación del 2-p-fluorfenil-2-metil-oxirano (apartado 1.6.1., II). Se partió de 4 g. de p-cloroacetofenona* (0,025 moles).

* MERCK - Schuchardt CG 98%.

Peso obtenido: 4,2 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto de la reacción fué analizado por IR y $^1\text{HRMN}$ identificándose como 2-p-clorofenil-2-metil-oxirano. Su pureza se determinó por CGL.

Condiciones del análisis por CGL

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW DMCS.

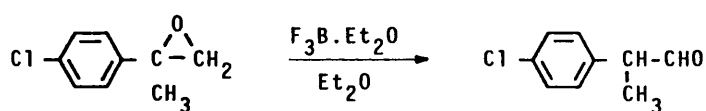
Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador: (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 4,6 minutos

1.7.2. Preparación de 2-p-clorofenil-propanal.



M

168

168

La formación del 2-p-clorofenil-propanal se llevó a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas en la preparación del 2-p-fluorfenil-propanal (apartado 1.6.2., II). Se partió del crudo (4,2 g.) obtenido en la reacción anterior (apartado 1.7.1., II).

Peso obtenido: 4,2 g. Rendimiento máximo: 98%.

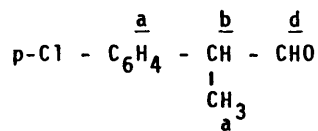
El producto de la reacción se analizó por CGL, observándose que estaba constituido por un solo compuesto que se identificó como 2-p-clorofenil-propanal por sus espectros de IR (absorción característica : 1720 cm^{-1} , fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$) y de $^1\text{HRMN}$ (Ta-

bla 6).

Las condiciones del análisis por CGL fueron las mismas del apartado anterior, tiempo de retención: 4,4 minutos.

Tabla 6

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 2-p-CLOROFENIL -PROPANAL*.

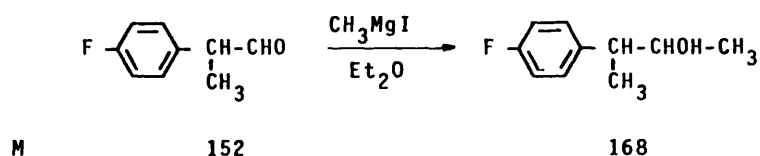


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,4	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	3,6	1H	Cuadruplete	7	<u>b</u>
3	6,7-7,5	4H	Multiplete	-	<u>c</u>
4	9,8	1H	Singlete	-	<u>d</u>

*Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

1.8. PREPARACION DE 3-PARA-FLUORFENIL-2-BUTANONA.

1.8.1. Preparación de 3-p-fluorfenil-2-butanol.



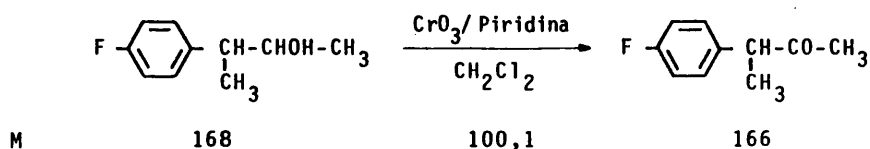
La formación del yoduro de metilmagnesio, así como su condensación con 1 g. (0,0066 moles) de 2-p-fluorfenil-propanal

(exceso 3:1 de magnesiano) se llevó a cabo como habitualmente (ver apartado 1.2.1., II).

Peso obtenido : 1,1 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto de reacción se analizó por CGL observándose que estaba constituido por un único componente que se caracterizó como 3-p-fluorfenil-2-butanol por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$.

1.8.2. Preparación de 3-p-fluorfenil-2-butanona.



La oxidación del 3-p-fluorfenil-2-butanol se llevó a cabo con el relativo de Sarret procediéndose como en el apartado 1.2.2., II, partiéndose de 1,1 g. de 3-p-fluorfenil-2-butanol.

Peso obtenido: 1,09 g. Rendimiento máximo: 98%

El análisis del crudo de reacción por CGL, reveló que estaba constituido por un solo compuesto, que se identificó como 3-p-fluorfenil-2-butanona mediante sus espectros de IR (n° 62 de la colección) (absorción característica: 1715 cm^{-1} , fuerte, tensión C=O) y de $^1\text{HRMN}$ (Tabla 7, n° 63 de la colección).

Condiciones del análisis por CGL

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

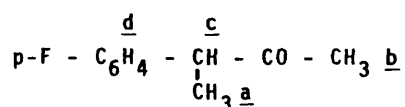
Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 120°C .

Tiempo de retención: 10,4 minutos.

Tabla 7

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 3-p-FLUORFENIL-2-BUTANONA*.

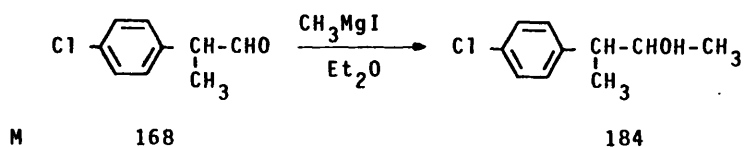


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,35	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	2,00	3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	3,70	1H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	7,10	4H	Multiplete	-	<u>d</u>

* Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

1.9. PREPARACION DE 3-PARA-CLOROFENIL-2-BUTANONA.

1.9.1. Preparación de 3-p-clorofenil-2-butanol.



La formación de 3-p-clorofenil-2-butanol se llevó a cabo en las mismas condiciones a las utilizadas en el apartado 1.2.1., II. Se partió de 3.5. g. (0,020 moles) de 2-p-clorofenil-propanal.

Peso obtenido: 3,6 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto de la reacción fue analizado por IR y $^1\text{HRMN}$

identificándose como 3-p-clorofenil-2-butanol. Su pureza se determinó por CGL.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

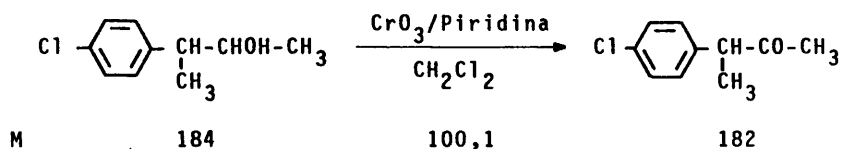
Longitud: 2 m. ϕ : 1/8" .

flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 7,4 minutos

1.9.2. Preparación de 3-p-clorofenil-2-butanona.



La oxidación de 3-p-clorofenil-2-butanol se llevó a cabo como habitualmente (apartado 1.2.2., II). Se partió de 3,6 g. de 3-p-clorofenil-2-butanol (0,0196 moles)

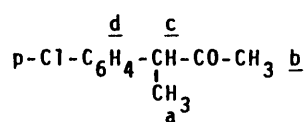
Peso obtenido: 3,5 g. Rendimiento máximo: 98%.

El producto de reacción se analizó por CGL, comprobando la presencia de un solo producto, que se identificó por sus espectros de IR (absorción característica: 1715 cm^{-1} , fuerte, tensión C=O) (n° 64 de la colección) y de $^1\text{HRMN}$ (tabla 8, n° 65 de la colección).

Las condiciones del análisis por CGL fueron las mismas que en el apartado anterior (1.9.1.). Tiempo de retención 7,2 minutos.

Tabla 8

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 3-p-CLOROFENIL-2-BUTANONA * .

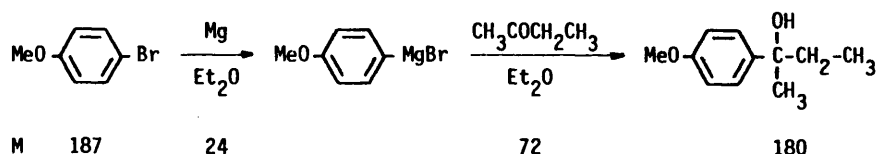


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplíc.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,40	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	1,95	3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	3,70	1H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	6,8-7,4	4H	Multiplete	-	<u>d</u>

* Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

1.10. PREPARACION DE 3-PARA-METOXIFENIL-2-BUTANONA.

1.10.1. Preparación de 2-p-metoxifenil-2-butanol.



A. Preparación de bromuro de p-metoxifenilmagnesio.

En un matraz de tres bocas de 250 ml. provisto de agitador magnético, entrada y salida de nitrógeno y septum, se pesan 0,72 g. (0,030 moles) de virutas de magnesio * . A continuación se evacua el aire del matraz hasta una presión de 0,1 Torr; alcanzada dicha

* MERCK A.G. Darmstadt. (99,5%) Desechado a 200°C durante 12 horas.

presión se llena con nitrógeno seco. Se repite el proceso de vaciado hasta 0,1 Torr y se calienta el matraz a 200°C durante tres horas, garantizando así la ausencia total de humedad. Se deja llegar a temperatura ambiente y entonces se llena con nitrógeno seco repitiendo el proceso de vaciado y llenado tres veces consecutivas, manteniéndose por último una débil corriente de nitrógeno. A continuación se introducen, a través del septum, con una jeringa, 10 ml. de éter dietílico anhidro^{*}. Entonces y a través del septum se introducen 1,5 ml. de bromuro de p-metoxibenceno^{**}. Una vez comenzada la reacción, se añade el resto de derivado halogenado hasta un total de 5 g. (0,027 moles) disueltos en 10 ml. de éter dietílico^{*}, manteniéndose la agitación durante dos horas hasta la desaparición casi total del magnesio.

B. Condensación del bromuro de p-metoxifenilmagnesio con butanona.

Sobre la disolución de bromuro de p-metoxifenilmagnesio en atmósfera de nitrógeno, y a 30°C se añaden lentamente 1,008 g. de butanona^{***} (0,014 moles) disueltos en 2 ml. de éter dietílico^{*} a través del septum. Finalizada la adición, se mantiene la agitación de la masa de reacción durante seis horas a 30°C. La hidrólisis se lleva a cabo con 30 ml. de una disolución saturada de cloruro amónico. La fase acuosa se extrae con 80 ml. de éter dietílico. Los extractos etéreos unidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío.

* Purificado según (6) y recientemente destilado sobre LiAlH₄, en atmósfera de nitrógeno.

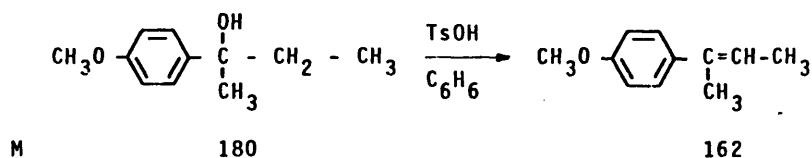
** MERCK - Schuchard GC 96%.

*** Purificada según (6).

Obtenido: 2,9 g. Rendimiento máximo: 87%.

El producto de reacción se analizó por CGL observándose que estaba constituido por un componente muy mayoritario (90%) que se identificó como 2-p-metoxifenil-2-butanol mediante sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$.

1.10.2. Preparación de 2-p-metoxifenil-2-buteno (30).

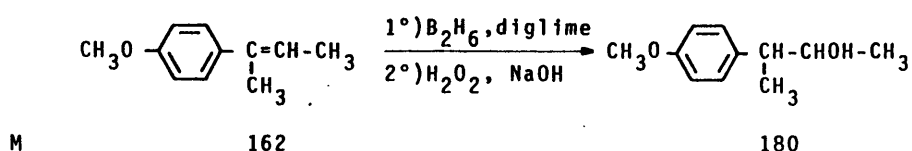


En un matraz de 100 ml. de capacidad provisto de refrigerante de reflujo y agitador magnético, se disuelven 2,9 g. del crudo de reacción obtenido en 1.10.1., II, en 20 ml. de benceno* y sobre la disolución se añaden 0,5 g. de ácido p-toluensulfónico. La disolución se calienta a reflujo durante dos horas. Se deja enfriar y se pasa a un embudo de decantación donde se lava con tres fracciones de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. A continuación se lava con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío.

El crudo de reacción se somete a una destilación fraccionada obteniéndose 1,30 g. de una mezcla de 2-p-metoxifenil-2-buteno (90%) y 2-p-metoxifenil-1-buteno (10%) cuya proporción se determinó por CGL.

* Purificado según (6).

1.10.3. Preparación de 3-p-metoxifenil-2-butanol (31).



En un matraz de tres bocas de 250 ml. de capacidad. provisto de agitador magnético, dos embudos de adición, refrigerante de reflujo y sistema de paso continuo de nitrógeno, se pesan 0,37 g. ($9,8 \times 10^{-3}$ moles) de borohidruro sódico*, y sobre el se añade 1,3 g. de 2-p-metoxifenil-2-buteno (0,0079 moles) disueltos en 9 ml. de diglime**, en atmósfera de nitrógeno. El matraz de reacción se enfría a 0°C y se añaden 2,13 g. de trifluor de boro eterato*** (0,0015 moles) en 2 ml. de diglime. La masa de reacción se deja llegar a temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante doce horas a esta temperatura. Transcurrido este tiempo se vuelve a enfriar a 0°C y se adicionan lentamente y por este orden 6,5 ml. de una disolución acuosa de NaOH al 10%, 5 ml. de H₂O y 5 ml. de H₂O₂ al 30%. Terminada la adición se mantiene la agitación durante seis horas a temperatura ambiente. La masa de reacción se pasa a un embudo de decantación y se separa la fase orgánica, extrayendose la acuosa con tres porciones de 30 ml. de éter dietílico. Los extractos etéreos se unen a la fase orgánica y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se elimina a vacío.

* Fluka. Purum.

** Bidestilado sobre Na.

*** Destilado recientemente.

El crudo de reacción (1,4 g.) se analizó por CGL, observándose que estaba constituido por un 90% del carbinol esperado que se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$, con un 10% del carbinol proveniente del otro alqueno.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

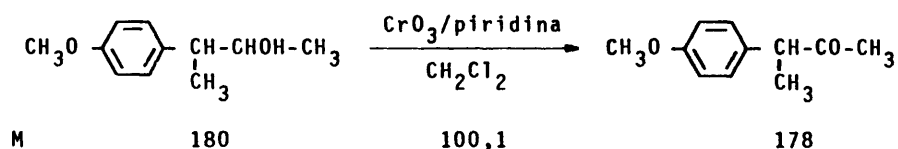
Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (CN_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 9 minutos (90%); 10,30 minutos (10%).

1.10.4. Preparación de 3-p-metoxifenil-2-butanona.



La formación de 3-p-metoxifenil-2-butanona se llevó a cabo en las mismas condiciones utilizadas en el apartado 1.2.2., II,. Se partió de 1,4 g. de 3-p-metoxifenil-2-butanol.

El producto de reacción se purificó por el método de cromatografía en columna de gel de sílice* utilizando como eluyente una disolución de éter de petróleo: éter dietílico en una relación 95:5, obteniéndose 0,90 g. de un producto puro que se analizó por CGL y que se caracterizó como 3-p-metoxifenil-2-butanona mediante sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ (tabla 9, n°67 de la colección)

*MERCK. Silica gel 60.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador: 65 ml/min.

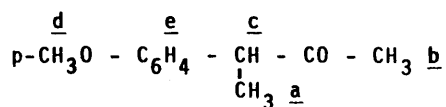
Temperatura columna: 150°C.

Tiempo de retención: 7,3 minutos.

IR: Absorción característica: 1710 cm^{-1} , (fuerte, tensión C=O)
(n° 66 de la colección).

Tabla 9

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 3-p-METOXIFENIL-2-BUTANONA*

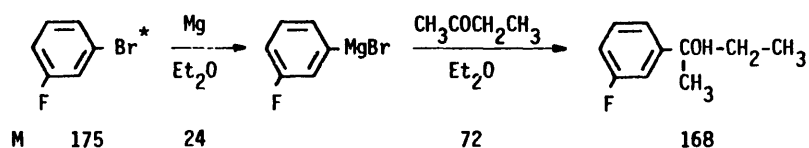


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acopl. Hz.	Asignación.
1	1,35	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	1,95	3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	3,55	1H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	3,60	3H	Singlete	-	<u>d</u>
5	6,9-7,3	4H	Multiplete	-	<u>e</u>

* Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C.

1.11. PREPARACION DE 3-META-FLUORFENIL-2-BUTANONA.

1.11.1. Preparación de 2-meta-fluorfenil-2-butanol.



La preparación de bromuro de m-fluorfenilmagnesio, así como su condensación con butanona, se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el apartado 1.10.1, II. Se partió de 1 g. (0,014 moles) de butanona.

Peso obtenido: 2,28 g. Rto. máximo: 98%.

El bruto de reacción se analizó por CGL observándose que estaba constituido por un único compuesto, que se caracterizó como 2-m-fluorfenil-2-butanol, por sus espectros de IR y ¹HRMN.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

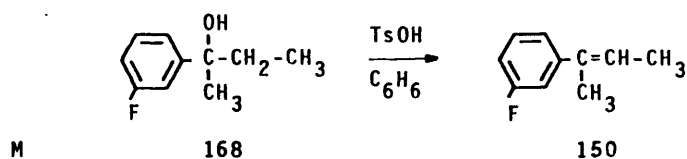
Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo de gas portador (N₂): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 30 minutos.

1.11.2. Preparación de 2-m-fluorfenil-2-butenol.



* MERCK - Schuchardt CG 96%.

La preparación de 2-m-fluorfenil-2-butenol se llevó a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas en el apartado 1.10.2., II. Se partió de 2,45 g. (0,014 moles).

Peso obtenido: 2,10 g. Rendimiento máximo: 95%.

El análisis por CGL del producto de reacción permitió determinar que estaba constituido por dos compuestos que se identificaron como 2-m-fluorfenil-2-butenol (90%) y 2-m-fluorfenil-1-butenol (10%).

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: Carbowas al 12% sobre Chromosorb W-AW.

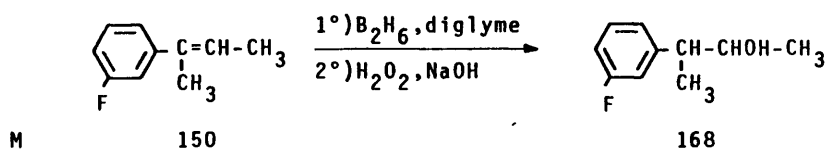
Longitud: 2 m. ϕ 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 120°C.

Tiempo de retención: 5,2 min. (10%); 8,9 min. (90%).

1.11.3. Preparación de 3-m-fluorfenil-2-butanol.



La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que las recogidas en el apartado 1.10.3., II. Se partió de 2,0 g. (0,014 moles) de 2-m-fluorfenil-2-butenol.

Peso obtenido: 2.1 g. Rendimiento máximo: 93%.

El producto de reacción se analizó por CGL observándose como producto mayoritario (90%) el carbinol esperado que fue carac-

terizado por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: Carbowax al 12% sobre Chromosorb W-AW.

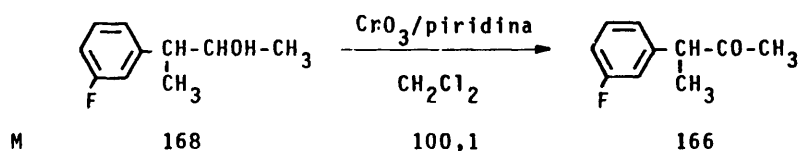
Longitud : 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 14 minutos.

1.11.4. Preparación de 3-m-fluorfenil-2-butanona.



La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que las indicadas en el apartado 1.2.2., II. Se partió de 2,2 g. (0,014 moles) de 3-m-fluorfenil-2-butanol.

El producto de reacción se purificó por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice* utilizando como eluyente éter de petróleo: éter dietílico (95 : 5). Se obtuvieron 1.3 g. de un producto puro que se analizó por CGL y que se caracterizó como 3-m-fluorfenil-2-butanona mediante sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$ (tabla 10, n°69 de la colección).

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8" .

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

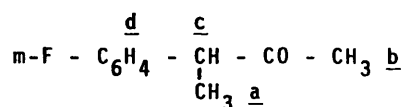
* MERCK. Sílica gel 60.

Tiempo de retención: 2,7 minutos.

IR: Máximo absorción característica: 1715 cm^{-1} . (fuerte, tensión $\text{C}=\text{O}$) (n° 68 de la colección).

Tabla 10

ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE 3-m-FLUORFENIL-2-BUTANONA*.

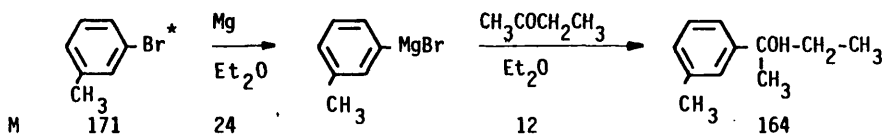


Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplic.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,38	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	2,00	3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	3,70	1H	Cuadruplete	7	<u>c</u>
4	6,7-7,3	4H	Multiplete	-	<u>d</u>

* Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

1.12. PREPARACION DE 3-META-METILFENIL-2-BUTANONA.

1.12.1. Preparación de 2-m-metilfenil-2-butanal.



La preparación de bromuro de m-metilfenilmagnesio, así co-

* MERCK - Schuchardt CG. 96%.

mo su condensación con butanona, se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el apartado 1.10.1., II. Se partió de 3 g. (0,041 moles) de butanona.

Peso obtenido: 7,7 g. Rendimiento máximo: 98%

El bruto de reacción se analizó por CGL observándose que estaba constituido por un único compuesto, que se caracterizó como 2-m-metilfenil-2-butanol, por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW.

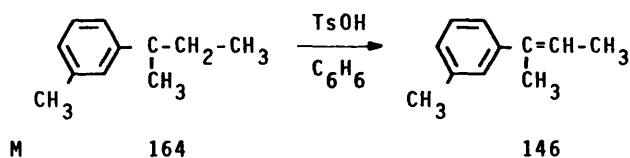
Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 4,1 minutos.

1.12.2. Preparación de 2-m-metilfenil-2-butenol.



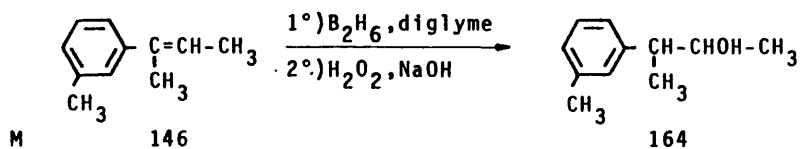
La preparación de 2-m-metilfenil-2-butenol se llevó a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas en el apartado 1.10.2., II. Se partió de 6.1 g. (0,037) moles, de 2-m-metilfenil-2-butanol.

Peso obtenido: 5 g. Rendimiento máximo: 90%.

El análisis por CGL del producto de reacción permitió determinar que estaba constituido por dos compuestos que se iden-

tificaron como 2-m-metilfenil-2-butenol (89%) y 2-m-metilfenil-1-butenol (11%).

1.12.3. Preparación de 3-m-metilfenil-2-butanol.



La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que las indicadas en el apartado 1.10.3., II. Se partió de 4 g. (0,027 moles) de 2-m-metilfenil-2-butenol.

Peso obtenido: 4,13 g. Rendimiento máximo: 94%.

El producto de reacción fue analizado por CGL observándose como producto mayoritario (90%) el carbinol esperado que se caracterizó por sus espectros de IR y $^1\text{HRMN}$.

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: Carbowax al 12% sobre Chromosorb W-AW.

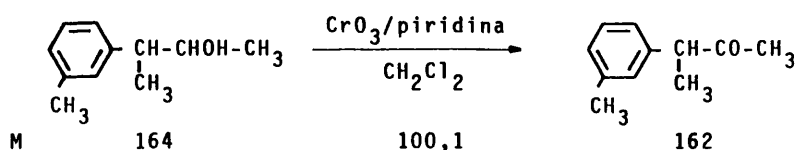
Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo de gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 14,2 minutos.

1.12.4. Preparación de 3-m-metilfenil-2-butanona.



La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que las indicadas en el apartado 1.2.2., II. Se partió de 3,9 g (0,024 moles) de 3-m-metilfenil-2-butanol.

El producto de reacción se purificó por el método de cromatografía preparativa en columna de gel de sílice* utilizando como eluyente éter de petróleo: éter dietílico en una relación 95:5. Se obtuvieron 1,5 g. de un producto puro que se analizó por CGL y que se caracterizó como 3-m-metilfenil-2-butanona mediante sus espectros de IR y ¹HRMN (tabla 11, n° 71 de la colección).

Condiciones del análisis por CGL.

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador: 65 ml/min.

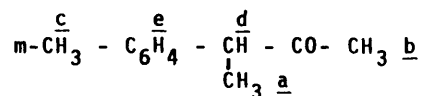
Temperatura de la columna: 150°C.

Tiempo de retención: 3,9 minutos.

IR: Máximo absorción característica: 1710 cm^{-1} (fuerte, tensión $C=O$) (nº70 de la colección).

Tabla 11

ESPECTRO DE ¹HRMN DE 3-m-METILFENIL-2-BUTANONA*



Señal	Desplazam. (δ ppm)	Intens.	Multiplíc.	Cte. acoplam. Hz.	Asignación
1	1,35	3H	Doblete	7	<u>a</u>
2	1,98	3H	Singlete	-	<u>b</u>
3	2,35	3H	Singlete	-	<u>c</u>
4	3,60	1H	Cuadruplete	7	<u>d</u>
5	6,95-7,3	4H	Multiplete	-	<u>e</u>

* Registrado en CCl_4 con TMS como referencia interna, 25°C .

*MERCK. Silica gel 60.

2. CONDENSACIONES DE LOS SUSTRATOS CARBONILICOS 11 a 22 CON COMPUESTOS ORGANOMAGNESICOS Y ORGANOLITICOS.

Obtenidos los sustratos carbonílicos 11 a 22 se procedió a la condensación de los mismos con bromuro de fenilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, difenilmagnesio, bromuro de arilmagnesio, fenil litio y metil litio en los disolventes elegidos en cada caso: trietilamina (TEA); éter dietílico (Et_2O); tetrahydrofurano (THF); éter diisopropílico (Pr_2^iO); 1,4 dioxano; diglíme; dimetoxietano (DME) . Estas condensaciones se esquematizan en el esquema 2, y se detallan en los apartados correspondientes.

Las reacciones se realizaron en ausencia total de oxígeno. Este requisito así como la necesidad de efectuar las reacciones con un elevado grado de pureza tanto en derivado halogenado como en disolvente para asegurar su reproducibilidad, hicieron imprescindible el manejo del aparato que se detalla en la figura 1, (9).

Esquema 2

SUSTRATO		X=H	R ₁	R ₂	R ₃ ^{a)} b)	X	R ₁	R ₂	R ₃ ^{a)} b)
SUSTRATO		X=H	R ₁	R ₂	R ₃ ^{a)} b)	X	R ₁	R ₂	R ₃ ^{a)} b)
11	11	H	H	H	PhMgBr	16	H	H	PhMgBr
11	11	H	H	H	MeMgBr	16	H	H	MeMgBr
11	11	H	H	H	PhLi	16	H	H	PhLi
11	11	H	H	H	MeLi	16	H	H	MeLi
12	12	H	CH ₃	CH ₃	PhMgBr	17	H	H	PhMgBr
12	12	H	CH ₃	CH ₃	MeMgBr	17	H	H	MeMgBr
12	12	H	CH ₃	CH ₃	PhLi	17	H	H	PhLi
12	12	H	CH ₃	CH ₃	MeLi	17	H	H	MeLi
12	12	H	CH ₃	CH ₃	RC ₆ H ₄ MgBr	18	H	CH ₃	PhMgBr
12	12	H	CH ₃	CH ₃	Ph ₂ Mg	18	H	CH ₃	PhLi
13	13	H	Ph	Ph	MeMgBr	19	H	CH ₃	PhMgBr
13	13	H	Ph	Ph	MeLi	19	H	CH ₃	PhLi
14	14	CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	PhLi	20	H	CH ₃	PhMgBr
15	15	CH ₂ Ph	Ph	Ph	MeMgBr	20	H	CH ₃	PhLi
15	15	CH ₂ Ph	Ph	Ph	MeLi	21	H	CH ₃	PhMgBr
						21	H	CH ₃	PhLi
						22	H	CH ₃	PhMgBr
						22	H	CH ₃	PhLi

a) Expresamos por PhMgBr, MeMgBr y RC₆H₄MgBr disoluciones de los compuestos de Grignard, en donde existe bromuro magnésico "estequiométrico", admitiendo la operatividad del equilibrio de Schlenk.

b) RC₆H₄MgBr; para R: H, p-Me, m-Me, m-MeO, p-MeO, m-F, p-F, p-CF₃

2.1. Descripción del aparato para la preparación y dosificación de los reactivos de Grignard.

El aparato consta de tres secciones distintas en cuanto a su función. La primera sección está compuesta por el matraz 1 (ver figura 1), donde se coloca el disolvente; y por el embudo 2, cuyo diseño permite la refrigeración interna mediante un dedo frío en el que se introduce una mezcla de nieve carbónica/acetona. Este embudo va provisto de un refrigerante de aire de cuya camisa externa sale una tubuladura lateral conectada a la línea de vacío. El diseño permite una destilación molecular del disolvente desde el matraz 1 al embudo 2, donde se almacena bajo atmósfera de nitrógeno, para su posterior utilización en la formación del magnesiano.

La segunda sección está formada por un matraz 3 de una boca, un septum K y una boca de rosca conectada a las líneas de vacío o nitrógeno en el se verifica la reacción de obtención del compuesto organometálico. A través del septum K y con una jeringa se introduce el derivado halogenado en el caso de que sea líquido (PhBr) o se destila molecularmente en el caso de que sea gaseoso (MeBr). El matraz tiene una salida lateral, situada a unos 2 cm. aproximadamente, del fondo, por donde se produce la caída por gravedad de la disolución del magnesiano a la bureta de dosificación (ver descripción experimental), después de una etapa previa de decantación.

La tercera sección esta constituida por la bureta de dosificación 6 que va unida a un matraz 7 para la toma y valoración de una muestra de la disolución de magnesiano. El diseño de la bure-

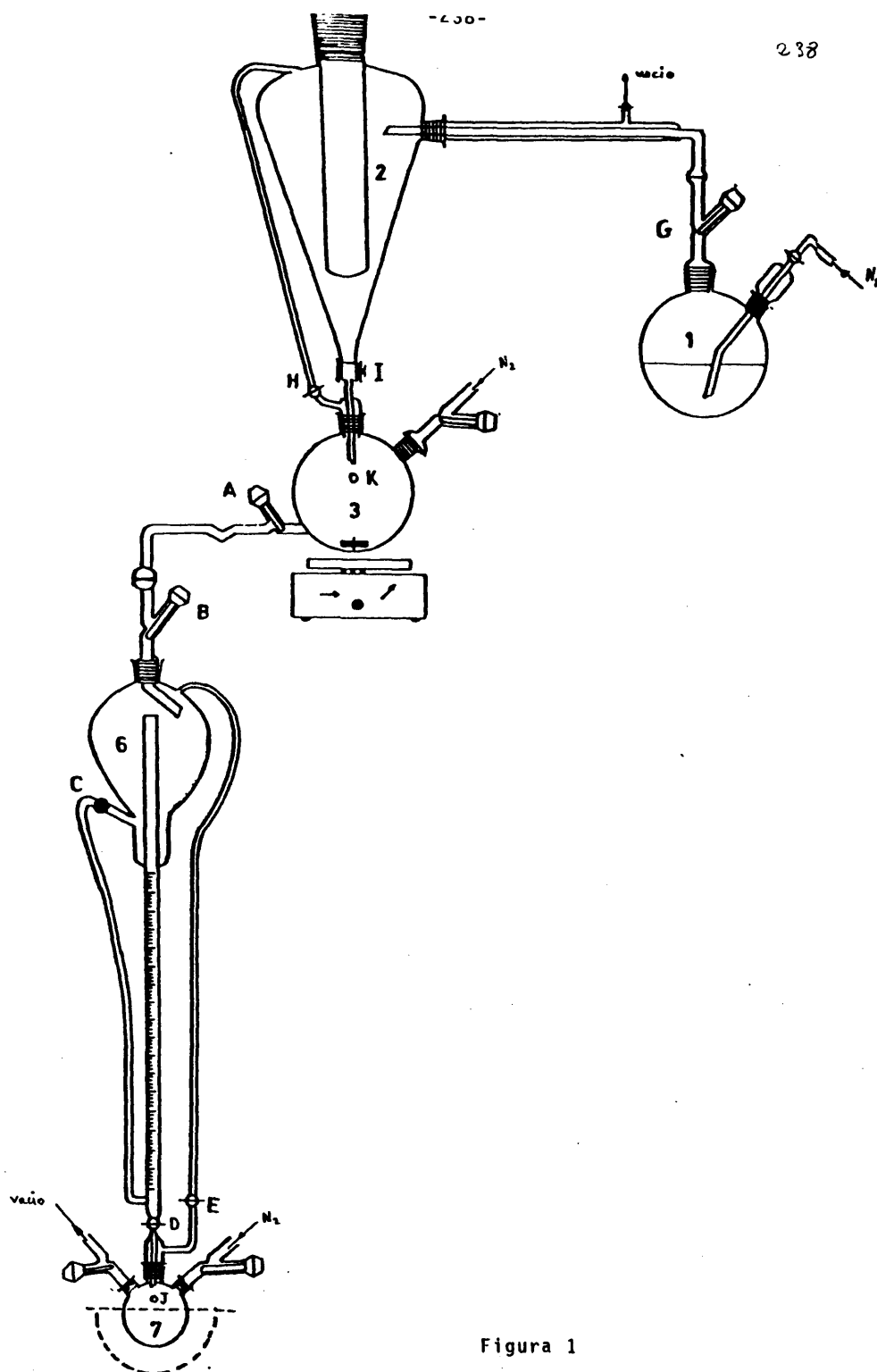


Figura 1

ta permite realizar una segunda etapa de decantación, con lo que se trasvasan al matraz de condensación una disolución clara y transparente del compuesto de Grignard. La velocidad de caída del magnesiano desde el matraz 3 hasta la bureta 6 se controla mediante las llaves de teflón A y B, a fin de evitar turbulencias que harían inútil la decantación previa. Igualmente la bureta va provista de tres llaves de teflón C, D y E para regular la dosificación del reactivo. El aparato de condensación está compuesto por un matraz con cuatro bocas, todas ellas de rosca de diferentes diámetros (22, 15 y 13 mm.) que se acoplan a la bureta 6 (rosca de 22), conectado a las líneas de vacío y nitrógeno (roscas de 15) y con un septum (rosca de 13) J a través del cual se inyecta el compuesto carbonílico. El matraz va termostatzado con un baño de agua provisto de un termómetro de contacto que regula la calefacción de un agitador magnético.

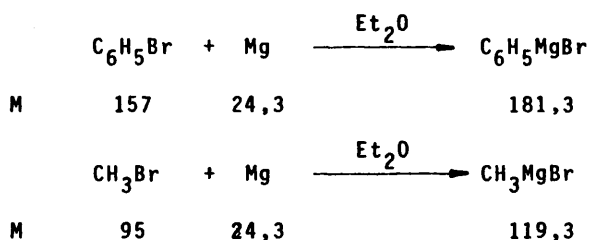
Todas las secciones del aparato tienen salidas independientes a las líneas de vacío y nitrógeno.

2.2. Método experimental de formación de reactivos de Grignard y de condensación de compuestos organometálicos.

2.2.1. Formación de reactivos de Grignard.

Se describe a continuación una receta "modelo" para la preparación de reactivos de Grignard, ya que las únicas variaciones a introducir son, las que derivan de las cantidades de derivado halogenado y de disolvente en función de la concentración, que se pretenda. La sistemática de trabajo tiene por objeto la eliminación, en lo posible de todas las trazas de humedad y oxí-

geno en las diversas partes del dispositivo experimental y de los materiales utilizados en cada experimento.



En el matraz de formación del magnesiano (n° 3 en el esquema descrito en el apartado 2.1., II, se introducen 3,5 g. (0,150 moles) de magnesio*, se cierra la llave G y se procede a la evacuación de la atmósfera de todo el dispositivo hasta una presión de 0,1 Torr; alcanzada dicha presión se rellena todo el aparato con nitrógeno seco. Esta operación de vaciado y relleno se repite tres veces consecutivas. Se vuelve a hacer vacío hasta 0,1 Torr y se calienta el magnesio (colocado en el matraz 3) a 150°C durante tres horas para garantizar la ausencia total de humedad. Transcurrido este tiempo y alcanzada la temperatura ambiente se rellena el aparato con nitrógeno seco.

Mientras se efectúan estas operaciones, se colocan 2 g. de tetrahidruroaluminato de litio en el matraz n° 1 y se destilan sobre el mismo, manteniendo todo el sistema bajo atmósfera de nitrógeno seco, 900 ml. de éter dietílico. Finalizada la destilación se conecta el matraz al aparato y se mantiene una débil corriente de nitrógeno seco, manteniendo cerrada la llave G, sobre

* MERCK (99,5%). Desechado a 200°C en estufa durante 12 horas.

la suspensión de LAH en dietiléter del matraz n° 1. Pasadas 12 horas se cierran las llaves H e I y se destilan, a vacío, 700 ml. de éter dietílico desde el matraz 1 al embudo 2 empleando como sistema de condensación un dedo frío de 25x5 cm. (ϕ) y como sistema de refrigeración acetona/nieve carbónica. Durante el proceso se procede a calentar esporádicamente el matraz de destilación manteniendo siempre la presión del dispositivo por debajo de 0,5 Torr.

Finalizada la destilación se mantiene el disolvente durante dos horas bajo una corriente suave de nitrógeno seco. A continuación, se añaden al matraz de reacción 100 ml. de éter dietílico del embudo 2. A través del septum K y con una jeringa provista de aguja de acero inoxidable se añade una tercera parte del derivado halogenado cuando es bromobenceno^{*}; (0,140 moles total) y a través de una aguja de acero inoxidable unida a una bala de bromuro de metilo^{**} provista de una válvula que controla el nivel de salida, burbujeándola a través del éter cuando se trata de este último. En ambos casos se inicia inmediatamente la formación del magnesiano. Se sigue la adición del derivado halogenado controlando la velocidad de formación con sucesivas adiciones de éter dietílico hasta la adición de todo el éter dietílico y derivado halogenado (en el caso del bromuro de metilo se borbotea hasta que solo permanece alguna viruta de magnesio). Se mantiene la agitación de la masa de reacción durante seis horas, al cabo de las cuales se deja en reposo durante 12 horas a temperatura ambiente y con una

* Previamente bidestilado sobre P_2O_5 y en atmósfera de N_2 .

** Fluka A. G. Buchs SG. Purum.

suave corriente de nitrógeno seco.

Finalizada esta etapa de decantación, se procede a trasvasar la disolución a la bureta de dosificación 6 (operando con las llaves A y B), en la que se procede a una segunda etapa de decantación de 6 horas. Pasado este tiempo la disolución queda totalmente transparente y prácticamente incolora. A continuación, se trasvasan 10 ml. de la disolución al matraz 7, operando con las llaves C, D, E, con objeto de proceder posteriormente a la valoración de la disolución. Finalmente, se cierra la bureta de dosificación mediante las llaves B, D y E y se procede su acoplamiento sobre el sistema de condensación.

2.2.2. Valoración de reactivos de Grignard.

Se eligieron como métodos de valoración de la concentración de los compuestos organomagnésicos, la complexometría con EDTA del magnesio total y con negro enriocromo T como indicador, y la valoración mediante el método de Volhard del bromuro total liberado al tratar una muestra de la disolución de magnesiano con un exceso de ácido nítrico diluido. Ambas valoraciones demuestran la ausencia de bromuro de magnesio "no estequiométrico".

a) Valoración del magnesio: una muestra de 5 ml. de la disolución etérea de reactivo de Grignard extraído de la bureta, se hidroliza con un exceso de ácido clorhídrico 0,1 N* añadiéndose a continuación agua desionizada hasta completar un volumen de 100 ml. Seguidamente se toman tres partes alicuotas de 5 ml. de la solución ácida de Mg^{2+} que se neutralizan con una solución de hidró-

*Disoluciones efectuadas con agua desionizada.

xido sódico^{*}. Se adicionan tres gotas de un tampón $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ (pH:10) y se procede a la valoración con una solución de la sal disódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA) 0,1 M en agua desionizada utilizando negro eriocromo T (1-(1'-hidroxi-2'-naftilazo)-6-nitro-2-naftil-4-sulfonato). Los resultados para una solución de bromuro de fenilmagnesio se recogen en la Tabla 12.

Tabla 12

VALORACION DEL MAGNESIO POR COMPLEXOMETRIA.

Muestra	ml. de EDTA gastada	PhMgBr (M)
1	6,2 ml	0,250
2	6,3 ml	0,247
3	6,4 ml	0,256

b) Valoración del Br^- : Una muestra de 5 ml. de la disolución etérea de reactivo de Grignard extraído de la bureta se hidroliza con ácido nítrico 0,1 N^{*} en exceso, diluyéndose posteriormente con agua desionizada hasta un volumen total de 100 ml. Seguidamente se toman tres partes alícuotas de 5 ml. de la disolución resultante de la hidrólisis ácida del magnesio. Se añaden a cada una de ellas 1 ml. de nitrobenzenceno y unas gotas de una disolución de sulfocianuro potásico 0,1 N^{*}, desde una bureta, hasta aparición de color rojo y, a continuación AgNO_3 0,1 N (factor 0,92) hasta la aparición de un viraje rojo-blanco, más tres ml. de exceso. Finalmente se procede a la valoración del nitrato de plata por retroceso agitando fuertemente para conseguir la completa

^{*} Disoluciones preparadas con agua desionizada.

coagulación del precipitado. Los resultados de los análisis se detallan en la tabla 13.

Tabla 13

VALORACION DEL BROMURO POR EL METODO DE VOLHARD

Muestra	ml. de SCN^- gastados	ml. de AgNO_3 gastados	PhMgBr (M)
1	2,6 ml.	5 ml.	0,252
2	2,7 ml.	5 ml.	0,262
3	2,6 ml.	5 ml.	0,252

2.2.3. Condensación de los sustratos carbonílicos 11 a 22 con bromuro de fenilmagnesio y/o metilmagnesio.

En este apartado se recogen los detalles experimentales de los procesos de condensación de los sustratos carbonílicos 11 a 22 con las diferentes disoluciones de bromuro de fenilmagnesio y/o de bromuro de metilmagnesio en los disolventes utilizados (TEA, Et_2O , THF, Pr_2O , 1,4-Dioxano, Diglime, DME) En todos los casos se emplearon 80-150 mg. de muestra, obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos; se utilizaron disoluciones transparentes de magnesiano.

En todas las reacciones se utilizó, como sistema de condensación, el dispositivo experimental descrito en el apartado 2.1.,II, (tercera sección del aparato).

Se evacua el aire del sistema de condensación hasta una presión de 0,1 Torr, manteniendo cerradas las llaves D y E de la bureta de dosificación (6, fig. 1), se rellena el sistema con nitró-

geno seco, repitiendo el proceso tres veces consecutivas. Después del último relleno se deja una suave corriente de nitrógeno seco, y desde la bureta de adición se añade un exceso de reactivo de Grignard (5:1)*, termostaticando la disolución a 30°C. A los 30 minutos, se añaden a través del septum J, 100 mg del compuesto carbonílico, disuelto en la cantidad necesaria de disolventes**, (para mantener la misma concentración en todos los casos). Se mantiene la agitación durante 2 horas a 30°C. Finalmente, se hidroliza la mezcla de reacción con 5 ml. de agua y se diluye con 50 ml. de una disolución saturada de NaCl. Se extrae la fase acuosa con tres porciones de 100 ml. de éter dietílico. Los extractos etereos reunidos se lavan con agua y se secan sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente fue eliminado a vacío.

En todos los casos, los crudos de reacción se analizaron por CGL, IR y $^1\text{HRMN}$ recogiendo los datos mas significativos en el apartado 2.2.7., II. Su valoración se llevó a cabo según se indica en el apartado 3, donde se recogen (tabla 14) los resultados obtenidos.

* En este momento se cambia el disolvente para las condensaciones en Et_3N , THF, Pr_2O , 1,4-Dioxano, Diglime, DME, eliminando a vacío el éter dietílico hasta sequedad del magnesiano durante 60 minutos. A continuación se añade el nuevo disolvente a través del septum J y se repite el proceso. Por ultimos se añade la cantidad necesaria de disolvente** para la concentración buscada que se mantuvo constante en todos los casos. El resultado estereoquímico no varía cuando el reactivo de Grignard se prepara directamente en el disolvente utilizado, como se comprobó en varios casos.

** El disolvente se destila antes de utilizarlo en atmósfera de nitrógeno seco y sobre LiAlH_4 , a un matraz provisto de septum, de donde con una jeringa provista de aguja de acero inoxidable se mide la cantidad necesaria para la concentración buscada.

2.2.4. Condensación de los sustratos carbonílicos 11 a 22 con fenil litio y/o metil litio.

En este apartado se indican los detalles experimentales de los procesos de condensación de los sustratos carbonílicos 11 a 22 con fenil litio* y/o metil litio** en los disolventes utilizados (Et_2O , THF y DME). En todos los casos se emplearon 80-150 mg. de muestra obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos. En todas las reacciones se utilizó, como sistema de condensación, el matraz 7 del aparato descrito en el apartado 2.1. cerrada su boca central con un tapón adecuado (SVL 22).

Se evacua el aire del matraz 7 de condensación hasta una presión de 0,1 Torr. y a continuación se rellena con nitrógeno seco, repitiendo el proceso tres veces consecutivas. Por último, se deja una suave corriente de nitrógeno seco. A través del septum J y con una jeringa graduada, provista de aguja de acero inoxidable, se añade un exceso de compuesto organo-metálico (5:1). En el caso de las condensaciones con fenil litio, en Et_2O , THF, DME y de metil litio en THF y DME, en este momento se elimina el disolvente a vacío hasta sequedad del organometálico, diluyendo a continuación con el disolvente*** a utilizar; se vuelve a repe-

* Aldrich Chemical Company. Disolución 1.9 M de fenil litio en benceno: éter dietílico (70:30).

** MERCK. Schuchardt. Disolución 1.6 M en éter dietílico.

*** El disolvente se destila antes de ser utilizado en atmósfera de nitrógeno seco y sobre LiAlH_4 , a un matraz provisto de septum, de donde con una jeringa provista de aguja de acero inoxidable se mide la cantidad necesaria para la concentración buscada.

petir el proceso y por último se diluye a la concentración pretendida, termostatazando a continuación a 30°C. Se añade el compuesto carbonílico disuelto en el disolvente a utilizar a través del septum J (manteniendo la misma concentración en todos los casos. Se mantiene la agitación durante dos horas a 30°C. Finalmente, se hidroliza la mezcla de reacción con 5 ml de agua y se diluye con 50 ml de una solución saturada de NaCl. Se extrae la fase acuosa con tres porciones de 100 ml de éter etílico. Los extractos etéreos unidos se lavan con agua y se secan sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente fue eliminado a vacío.

En todos los casos, los crudos de reacción se analizaron por CGL, IR, $^1\text{HRMN}$ recogiendo los datos más significativos en el apartado 2.2.7., II. Su valoración se llevó a cabo según se indica en el apartado 3, donde se recogen (tabla 15) los resultados obtenidos.

2.2.5. Condensación de 3-fenil-2-butanona con bromuro de arilmagnesio.

En este apartado se detalla la preparación de los bromuros de arilmagnesio (Ar : $\text{X-C}_6\text{H}_4$; X : p-Me, m-Me, p-F, m-F, p-MeO, m-MeO, p- CF_3) en éter dietílico así como la posterior condensación de los mismos con 3-fenil-2-butanona, en Et_2O , THF, DME, como disolventes.

2.2.5.1. Preparación de los bromuros de arilmagnesio.

Se describe a continuación una receta "modelo" para la preparación de los bromuros de arilmagnesio (X : p-Me, m-Me,

p-F, m-F, p-MeO, m-MeO, p-CF₃)^{*}. En todos los casos se trabajó manteniendo la misma concentración. En todas las reacciones se utilizó como sistema para la preparación del magnesiano, el matraz 7 del aparato descrito en el apartado 2.1., II, provista su boca central de un refrigerante conectado a la línea de vacío y nitrógeno.

En el matraz 7 se pesan 0,16 g ($6,4 \times 10^{-3}$ moles) de virutas de magnesio^{**}. A continuación, se evacua el aire del aparato hasta una presión de 0,1 Torr y se rellena con nitrógeno. El proceso se repite dos veces y a continuación se calienta el magnesio durante dos horas a 150°C y 0,1 Torr de presión. Una vez frío se rellena con nitrógeno y se deja por último una suave corriente de nitrógeno. A través del septum J, con una jeringa se añaden 10 ml de éter dietílico^{***} y una tercera parte del derivado halogenado^{****} disuelto en 1 ml de éter dietílico^{***}. Una vez comenzada la reacción se añade el resto del derivado halogenado ($5,8 \times 10^{-3}$ moles) lentamente a través del septum y por último se añade el resto del éter dietílico hasta un volumen total de 25 ml. Se mantiene la agitación durante dos horas y se deja decantando durante doce horas. La valoración se llevó a cabo como se indicó en el apartado 2.2.2., II.

* Se comprobó que el bromuro de fenilmagnesio preparado como a continuación se describe para los bromuros de arilmagnesio daba los mismos resultados estereoquímicos en su condensación con los compuestos carbonílicos aquí estudiados.

** MERCK A.G. Darmstadt (99,5%). Desecado a 200°C durante 12 horas.

*** Purificado según (6) y destilado recientemente sobre LiAlH₄ bajo atmósfera de nitrógeno a un matraz provisto de septum, desde donde se toma con una jeringa provista de aguja de acero inoxidable.

**** MERCK. Schuchardt.

2.2.5.2. Condensación de 3-fenil-2-butanona con bromuro de arilmagnesio.

En este apartado se indican los detalles experimentales de los procesos de condensación referidos, en los disolventes utilizados. En todos los casos se emplearon 50-100 mg de 3-fenil-2-butanona obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos. En estas reacciones se utilizó, como sistema de condensación, el matraz 7 del aparato descrito en el apartado 2.1., II, cerrada su boca central con un cierre adecuado (SVL 22).

El procedimiento seguido fue el indicado en el apartado 2.2.4., II. Se utilizó el magnesiano sobrenadante formado como se indica en el apartado anterior, después de decantación, totalmente transparente o ligeramente coloreado; para su toma y adición se utiliza una jeringa graduada, provista de aguja de acero inoxidable.

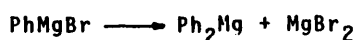
Los crudos de reacción se analizaron por CGL, IR y ¹HRMN reuniéndose los datos mas significativos en el apartado 2.2.7., II. Su valoración se llevó a cabo según se indica en el apartado 3, donde se recogen (tabla 16), los resultados obtenidos.

2.2.6. Condensación de 3-fenil-2-butanona con difenilmagnesio.

En este apartado se detalla la preparación de difenilmagnesio en éter dietílico, así como su reacción de condensación con 3-fenil-2-butanona en Et₂O, 1,4-dioxano, THF, DME como disolventes.

2.2.6.1. Preparación de difenilmagnesio.

Para la preparación de difenilmagnesio se utilizó uno de los procedimientos descritos en la bibliografía (32) de precipitación del bromuro de magnesio con 1,4-dioxano en una disolución de bromuro de fenilmagnesio con lo que el equilibrio de Schlenck se desplaza totalmente a la derecha y de forma irreversible,



ble, quedando de esta forma una disolución de difenilmagnesio.

A 100 ml de una disolución de fenilmagnesio (preparado según se indica en 2.2.5.1.) en éter dietílico, se añaden 20 ml de 1,4-dioxano* a través del septum J con una jeringa provista de aguja de acero inoxidable. Inmediatamente se observa la aparición de un precipitado voluminoso de bromuro de magnesio y se filtra en atmósfera de nitrógeno. Se toma una muestra de la disolución y se analiza el bromuro por el método de Volhard, comprobando la total ausencia del mismo. Esta disolución de fenilmagnesio se valoró como se indica en el apartado 2.1.2., II.

2.2.6.2. Condensación de 3-fenil-2-butanona con difenilmagnesio.

En este apartado se indica el procedimiento empleado en la condensación de 3-fenil-2-butanona con difenilmagnesio en los disolventes utilizados Et_2O , 1,4-dioxano, THF y DME.

En todos los casos se emplearon 50-100 mg de 3-fenil-2-butanona, obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos.

* Recientemente bidestilado sobre LiAlH_4 en atmósfera de nitrógeno, a un matraz provisto de septum.

En todas las reacciones se utilizó, como sistema de condensación, el matraz 7 del aparato descrito en el apartado 2.1, II, cerrada su boca central con un cierre adecuado (SVL 22).

El procedimiento empleado fue el descrito en 2,2,4., II. Se utilizó la disolución de difenilmagnesio obtenido como se indica en el apartado anterior.

En todos los casos, los crudos de reacción se analizaron por CGL, IR y ¹HRMN recogiendo los datos mas significativos en el apartado 2,2,7, II. Su valoración se llevó a cabo según se indica en el apartado 3, donde se recogen (tabla 17) los resultados obtenidos.

2.2.7. Condensación de 3-fenil-2-butanona con bromuro de fenilmagnesio en presencia de sales de Cu^I y Fe^{III}.

En este apartado se recogen los detalles experimentales de los procesos de condensación de 3-fenil-2-butanona con bromuro de fenilmagnesio en presencia de CuI^{*} en Et₂O y de FeCl₃^{**} en Et₂O y DME. Se emplearon 80-150 mg de 2-fenil-2-butanona, utilizando un exceso de bromuro de fenilmagnesio (5:1) y una relación [PhMgBr] / [sal] de 20/1 y 1/1. Se obtuvieron rendimientos prácticamente cuantitativos excepto cuando se utilizó una relación [PhMgBr] / [sal] de 1/1 con la que no se obtuvo condensación. En todas las reacciones se utilizó, como sistema de condensación, el dispositivo experimental descrito en el apartado 2.1., II (tercera sección del aparato).

* Purificado según (5).

** E. MERCK. DARMSTADT

En el matraz 7 se pesa la cantidad necesaria de CuI o FeCl_3 (para la relación pretendida de $[\text{PhMgBr}] / [\text{sal}]$), evacuando a continuación el aire del sistema hasta una presión de 0,1 Torr, manteniendo cerradas las llaves D y E de la bureta de dosificación; se rellena el sistema con nitrógeno seco, repitiendo el proceso tres veces consecutivas. Después del último relleno se deja una suave corriente de nitrógeno seco, y desde la bureta de dosificación se añade un exceso de bromuro de fenilmagnesio (5:1), termostaticando la disolución a 30°C. A continuación, se sigue el procedimiento general descrito en el apartado 2.2.4., II.

En todos los casos, los crudos de reacción se analizaron por CGL, IR, $^1\text{HRMN}$. Su valoración se llevó a cabo según se indica en el apartado 3, donde se recogen (tabla 18) los resultados obtenidos.

2.2.8. Características espectroscópicas y cromatográficas de las mezclas de carbinoles diastereómeros ($\alpha + \beta$).

Se detallan a continuación las características espectroscópicas y cromatográficas de las mezclas de carbinoles diastereómeros ($\alpha + \beta$) procedentes de las condensaciones descritas en los apartados 2.2.3., 2.2.4., 2.2.5., 2.2.6. y 2.2.7.

23 ($\alpha + \beta$)-1,2-difenil-1-propanol.

IR. ν_{OH} : 3450 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN}$: 0,95 (α) y 1,20 (β) (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 3,15 (m, 1H); 4,15 (d, 1H); 6,8-7,2 (m, 10H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 metros ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C.

Tiempo de retención: Carbinol α : 22 minutos
Carbinol β : 19 minutos

24 ($\alpha + \beta$)-3-fenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3400 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{): } \delta$ (ppm): 0,95 y 0,97 ($\alpha + \beta$), (d, 3H, $J=6,8\text{ Hz}$);
1,25, 1,35 ($\alpha + \beta$) (d, 3H, $J=6,8$); 2,75 (m, 1H); 3,1
(s, 1H); 3,65 (m, 1H); 7,0 (s, 5H).

CGL. Columna: PFE al 5% sobre Chromosorb G-AW-DMCS.

Longitud: 2 m., ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 120°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 28 minutos.

Carbinol β : 25 minutos.

25 ($\alpha + \beta$)-2,3-difenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{): } \delta$ (ppm): 1,05 (β) y 1,2 (α) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,25 (β) y 1,45 (α) (s, 3H); 1,75 (s, 1H); 2,95 (β) y
3,0 (α) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,05 (s, 10H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 28 minutos.

Carbinol β : 30 minutos.

26 ($\alpha + \beta$)-2,3,4-trifenil-3-metil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{): } \delta$ (ppm): 1,06 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,33 (s, 3H);
1,51 (s, 3H); 2,75 (d, 1H, $J=13,5\text{ Hz}$); 3,01 (d, 1H,
 $J=13,8\text{ Hz}$); 3,50 (d, 1H); 3,75 (d, 1H); 7,05 (m, 15H).

27 (α + β)-1-fenil-2-p-fluorfenil-1-propanol.

IR. ν_{OH} : 3450 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$: δ (ppm): 0,95 (α) y 1,20 (β) (d, 3H, J=7 Hz);
3,15 (m, 1H); 4,15 (d, 1H); 7,2 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 30 minutos.

Carbinol β : 27 minutos.

28 (α + β)-3-p-fluorfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3400 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$: δ (ppm): 0,95 y 0,97 (α + β)(d, 3H, J=6,8 Hz);
1,25 y 1,35 (α + β)(d, 3H, J=6 Hz) 2,75 (m, 1H); 3,1
(s, 1H); 3,65 (m, 1H); 7-7,5 (m, 4H).

CGL. Columna: PFE al 5% sobre Chromosorb G-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1,8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 100°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 30 minutos.

Carbinol β : 27 minutos.

29 (α + β)-1-fenil-2-p-clorofenil-1-propanol.

IR. ν_{OH} : 3450 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$: δ (ppm): 0,95 (α) y 1,20 (β) (d, 3H, J=7 Hz);
3,15 (m, 1H); 4,15 (d, 1H); 7,15 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2) 65 ml/min.

Temperatura columna: 160 (30 minutos)- 180°C a 10°C/min .

Tiempo de retención: Carbinol α : 39 minutos.

Carbinol β : 37 minutos.

30 ($\alpha + \beta$)-3-p-clorofenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3400 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$ δ (ppm): 0,90 y 0,94 ($\alpha + \beta$) (d, 3H, $J=6,8\text{ Hz}$);
1,20 y 1,30 ($\alpha + \beta$) (d, 3H, $J=6\text{ Hz}$); 2,71 (m, 1H); 3,10
(s, 1H); 3,60 (m, 1H); 6,9-7,3 (m, 4H).

CGL. Columna: Carbowas al 12% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 160°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 26 minutos.

Carbinol β : 24 minutos

31 ($\alpha + \beta$)-2-fenil-3-p-fluorfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$ δ (ppm): 1,05 (α) y 1,2 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,25 (α) y 1,40 (β) (s, 3H); 1,75 (s, 1H); 2,90 (α) y
3,0 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7-7,3 (m, 9H)

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 32 minutos.

Carbinol β : 34 minutos.

32 ($\alpha + \beta$)-2-fenil-3-p-clorofenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$ δ (ppm): 1,0 (α) y 1,15 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,25 (α) y 1,45 (β) (s, 3H); 1,75 (s, 1H); 2,90 (α) y
3,0 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,1 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 2140 (10 min.)- 180°C a 10°C/min .

Tiempo de retención: Carbinol α : 31 minutos.

Carbinol β : 33 minutos.

33 ($\alpha + \beta$)-2-fenil-3-p-metoxifenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN}$. (CCl_4): δ (ppm): 1,05 (α) y 1,20 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,25 (α) y 1,45 (β) (s, 3H); 1,75 (s, 1H); 2,95 (α) y
3,0 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 3,60 (s, 3H); 7,25 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150 (7 min.)-190°C a 10°C/min.

Tiempo de retención: Carbinol α : 24 minutos.

Carbinol β : 26 minutos.

34 ($\alpha + \beta$)-2-fenil-3-m-fluorfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN}$. (CCl_4): δ (ppm): 1,0 (α) y 1,15 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,20 (α) y 1,40 (β) (s, 3H); 1,70 (s, 1H); 2,95 (α) y
3,0 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,15 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C.

Tiempo de retención: Carbinol α : 28 minutos.

Carbinol β : 31 minutos.

35 ($\alpha + \beta$)-2-fenil-3-m-metilfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN}$. (CCl_4): δ (ppm): 1,05 (α) y 1,20 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,25 (α) y 1,45 (β) (s, 3H); 1,75 (s, 1H); 2,35 (s, 3H);
2,95 (α) y 3,0 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,20 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : $1/8''$.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C.

Tiempo de retención: Carbinol α : 41 minutos.

Carbinol β : 45 minutos.

36 ($\alpha + \beta$)-3-fenil-2-p-metilfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$: δ (ppm): 1,05 (α) y 1,2 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,25 (α) y 1,45 (β) (s, 3H); 1,75 (s, 1H); 2,30 (s, 3H);
2,95 (α) y 3,0 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,05 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 160°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 21 minutos.

Carbinol β : 22,9 minutos.

37 ($\alpha + \beta$)-3-fenil-2-p-fluorfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$ δ (ppm): 1,03 (α) y 1,14 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,20 (α) y 1,37 (β) (s, 3H); 1,70 (s, 1H); 2,90 (α) y
2,95 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,05 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 29 minutos.

Carbinol β : 31 minutos.

38 ($\alpha + \beta$)-3-fenil-2-m-fluorfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{)}$ δ (ppm): 1,00 (α) y 1,16 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,24 (α) y 1,40 (β) (s, 3H); 1,70 (s, 1H); 2,95 (α) y
3,00 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,00 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 29 minutos.

Carbinol β : 31 minutos.

39 (α + β)-3-fenil-2-p-metoxifenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4)$ δ (ppm): 1,03 (α) y 1,16 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,20 (α) y 1,40 (β) (s, 3H); 1,70 (s, 1H); 2,96 (α) y
3,01 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 3,75 (s, 3H); 7,05 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: Programada 150°C (7min.)- 190°C a
 10°C/min .

Tiempo de retención: Carbinol α : 24 minutos.

Carbinol β : 26 minutos.

40 (α + β)-3-fenil-2-m-metoxifenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4)$ δ (ppm): 1,05 (α) y 1,17 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,23 (α) y 1,40 (β) (s, 3H); 1,70 (s, 1H); 2,97 (α) y
3,00 (β) (c, 1H, 7 Hz); 3,75 (s, 3H) 7,00 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: Programada 160°C (7 min.)- 190°C a
 10°C/min .

Tiempo de retención: Carbinol α : 20 minutos.

Carbinol β : 22 minutos.

41 (α + β)-3-fenil-2-m-metilfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{): } \delta$ (ppm): 1,05 (α) y 1,2 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,25 (α) y 1,45 (β) (s, 3H); 1,75 (s, 1H); 2,35 (s, 3H);
2,95 (α) y 3,0 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,10 (s, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 160°C (7 min.)- 190°C a 10°C/min .

Tiempo de retención: Carbinol α : 21 minutos.

Carbinol β : 23 minutos.

42 (α + β)-3-fenil-2-p-trifluormetilfenil-2-butanol.

IR. ν_{OH} : 3600 cm^{-1} (libre), 3480 cm^{-1} (asociado).

$^1\text{HRMN. (CCl}_4\text{): } \delta$ (ppm): 1,03 (α) y 1,17 (β) (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$);
1,20 (α) y 1,40 (β) (s, 3H); 1,70 (s, 1H); 2,95 (α) y
3,00 (β) (c, 1H, $J=7\text{ Hz}$); 7,15 (m, 9H).

CGL. Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW-DMCS.

Longitud: 2 m. ϕ : 1/8".

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min.

Temperatura columna: 150°C .

Tiempo de retención: Carbinol α : 29 minutos.

Carbinol β : 31 minutos.

3 VALORACIÓN DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREÓMEROS

3.1. Elección del procedimiento y descripción del mismo.

Los dos métodos utilizados en la valoración de las mezclas de carbinos diastereómeros han sido la resonancia magnética nuclear de protón y la cromatografía en fase gaseosa. Se utilizaron directamente como muestras para el registro de los espectros los crudos resultantes en cada una de las reacciones, con el fin de no falsear el resultado estereoquímico. En los casos estudiados el único subproducto apreciable que se forma en las reacciones, bifenilo, presenta unas señales de absorción que no interfieren con las señales utilizadas para la valoración. La asignación de señales a cada uno de los carbinos diastereómeros de las mezclas racémicas se realizó por comparación con las ya descritas.

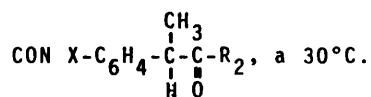
En todos los casos se optimizaron las condiciones de separación por cromatografía en fase gaseosa, que son las indicadas en el apartado 2.2.7., II. En el caso de $(\alpha + \beta)$ -2,3,4-trifenil-3-metil-2-butanol la valoración se llevó a cabo por resonancia magnética nuclear de protón utilizando la medida de intensidades relativas, una vez diferenciadas, las señales clave correspondientes (28).

3.2. Resultados.

Los resultados obtenidos se detallan en las tablas 14, 15, 16, 17 y 18.

Tabla 14

RESULTADOS OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE PhMgBr^{a)} y MeMgBr^{b)}



ENTRADA	SUSTRATO		REACTIVO*	% $\beta \pm 3$						
	X	R ₂		Et ₃ N	Pr ₂ O	Et ₂ O	1,4Diox.	THF	Digl.	DME
1	H	H	PhMgBr	87	83	78	71	69	64	63
2	H	H	MeMgBr	-	30	29	21	24	20	24
3	p-F	H	PhMgBr			79		73		75
4	p-F	H	MeMgBr			27		29		30
5	p-Cl	H	PhMgBr			76		77		74
6	p-Cl	H	MeMgBr			31		26		26
7	H	CH ₃	PhMgBr	26	31	36	49	61	66	73
8	p-F	CH ₃	PhMgBr			32		62		75
9	p-MeO	CH ₃	PhMgBr			31		61		77
10	m-F	CH ₃	PhMgBr			31		62		78
11	m-Me	CH ₃	PhMgBr			34		64		77
12	p-Cl	CH ₃	PhMgBr			33		63		76
13	H	Ph	MeMgBr	-	12	13	15	9	9	8

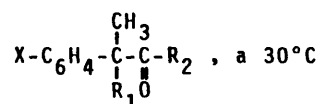
a) Concentración 0,20 M.

b) Concentración 0,15 M.

* En la disolución del compuesto de Grignard existe bromuro de magnesio "estequiométrico" admitiendo, como parece razonable, la operatividad del equilibrio de Schlenk.

Tabla 15

RESULTADOS OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE $\text{PhLi}^{\text{a)}$ y $\text{MeLi}^{\text{b)}$ con



ENTRADA	SUSTRATO			REACTIVO	% $\beta \pm 3$ Et ₂ O
	X	R ₁	R ₂		
1	H	H	H	PhLi	78 ^{c)}
2	H	H	H	MeLi	29
3	p-F	H	H	PhLi	78
4	p-F	H	H	MeLi	29
5	p-Cl	H	H	PhLi	77
6	p-Cl	H	H	MeLi	30
7	H	H	CH ₃	PhLi	94 ^{d)}
8	p-F	H	CH ₃	PhLi	92
9	p-Cl	H	CH ₃	PhLi	94
10	p-MeO	H	CH ₃	PhLi	93
11	m-F	H	CH ₃	PhLi	93
12	m-Me	H	CH ₃	PhLi	94
13	H	H	Ph	MeLi	3
14	H	CH ₂ Ph	Ph	MeLi	2
15	H	CH ₂ Ph	CH ₃	PhLi	92

a) Concentración 0,20 M.

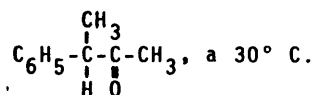
b) Concentración 0,15 M.

c) En THF el resultado observado fue de 76%.

d) En DME el resultado observado fue de 96%.

Tabla 16

RESULTADOS OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE $X-C_6H_4MgBr^a)$ CON



ENTRADA	REACTIVO ^{b)}	% $\beta \pm 3$		
	X	Et ₂ O	THF	DME
1	H	36	61	73
2	p-Me	34	61	78
3	m-Me	33	62	79
4	m-MeO	29	63	79
5	p-MeO	26	-	-
6	m-F	23	68	80
7	p-F	21	74	80
8	p-CF ₃	20	75	80

a) Concentración 0,20 M.

b) En la disolución del compuesto de Grignard existe bromuro de magnesio "estequiométrico" admitiendo, como parece razonable, la operatividad del equilibrio de Schlenck.

Tabla 17

RESULTADOS OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE $\text{Ph}_2\text{Mg}^{\text{a)}$ CON 3-FENIL-2-BUTANONA, a 30°C.

% $\beta \pm 3$			
Et_2O	1,4 Diox.	THF	DME
53	63	76	83

a) Concentración 0,20 M.

Tabla 18

RESULTADOS OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE 3-FENIL-2-BUTANONA CON PhMgBr EN PRESENCIA DE SALES DE METALES DE TRANSICION^{a)}.

ENTRADA	SAL	$\text{PhMgBr} / \text{Sal}$	DISOLVENTE	% $\beta \pm 3$
1	CuI	20/1	Et_2O	26
2	FeCl_3	20/1	Et_2O	26
3	FeCl_3	20/1	DME	82
4	CuI	1/1	Et_2O	-

a) A 30°C, concentración de PhMgBr 0,20 M.

4. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS*

4.1. Asignación de configuraciones relativas (RR,SS) y (RS,SR)

La asignación de configuraciones relativas (RR,SS) y (RS,SR) a los diastereómeros de los carbinos obtenidos en este trabajo aparece descrita en la bibliografía.

Los carbinos $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{CHOHPh}$ 23, 27, 29 y $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{-CHOHCH}_3$ 24, 28, 30 fueron asignados por Cram y col. (33) para $X = \text{H}$.

Los carbinos $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ 25, 31, 32, 33, 34, 35, fueron asignados por Marsico (34) y sus espectros de $^1\text{HRMN}$ descritos por García Martínez y Pérez-Ossorio (35), para $X = \text{H}$.

En estos casos los espectros de $^1\text{HRMN}$ fueron contrastados con el de la cabeza de serie respectivo, encontrándose una total concordancia en los parámetros magnéticos, lo que permitió relaizar su asignación.

Los carbinos $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{Ar}$ 36, 37, 38, 39, 40, 41, fueron descritos por M. Lasperás y col. (23).

Los carbinos $\text{PhC}(\text{CH}_2\text{Ph})(\text{CH}_3)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ 26, fueron asignados por Pérez-Ossorio y col. (28).

El estudio de las asignaciones ya descritas nos ha permitido concluir inequívocamente, en todos los casos, que los carbinos denominados α , por nosotros, les corresponde la asignación (RR,SS), y a los denominados β les corresponde la asignación (RS,SR).

* Para una introducción teórica ver apartado 2.4., I.

B I B L I O G R A F I A

1. E. J. COREY, R. H. K. CHEN. Tetrahedron Letters., 39, 3817 (1973).
2. O. ARJONA, J. A. CERECEDA, M. L. QUIROGA. Tetrahedron, 36, 2137 (1980).
3. H. O. HOUSE. Acc. Chem. Res. 9, 59 (1976).
4. H. O. HOUSE, C. CHU, J. M. WILKINS, M. J. UMEN. J. Org. Chem. 40, 1460 (1975).
5. G. H. POSNER, J. J. STERLING, C. E. WHITTEN, C. M. LENTZ, D. J. BRUNELLE. J. Am. Chem. Soc., 97, 107 (1975).
6. A. I. VOGEL. "Practical Organic Chemistry" Longmans, Green and Co. Third Edition (1964).
7. M. L. QUIROGA FEIJOO. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid. 1973.
8. R. R. READ, C. S. MARVEL, M. H. BRUBAKER. Org. Synt. Coll., I, 165 (1943).
9. A. PEREZ-RUBALCABA. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid. 1978.
10. H. FELKIN. Bull. Soc. Chim. Fr. 347 (1951).
11. K. E. WIEGUERS, S. G. SMITH. J. Am. Chem. Soc. 99, 1430 (1977).
12. R. GUYON, P. VILA. Bull. Soc. Chim. Fr. 145 (1977).
13. C. ALVAREZ IBARRA, O. ARJONA, A. PEREZ-RUBALCABA, J. PLUMET. Rev. de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Tomo LXXIII, 73 (1979).

14. E. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL, G. A. MORRISON.
"Conformational Analysis". Interscience Publishers. N. Y.
(1965).
15. L. M. JACKMAN, S. STERNHELL. "Applications of nuclear
magnetic resonance spectroscopy in Organic Chemistry" (2 nd.
Edition) Pergamon Press (1964).
16. J. PLUMET ORTEGA. Tesis Doctoral. Universidad Compluten-
se. Madrid, 1973.
17. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, M. L. QUIROGA,
J. SANTORO. An. Quim. 74, 449 (1978).
18. C. ALVAREZ IBARRA, M. S. ARIAS PEREZ, F. FERNANDEZ GONZALEZ,
M. RICO. Org. Magn. Resonance, 10, 251 (1977).
19. E. L. ELIEL, Y. SENDA. Tetrahedron, 26, 2411 (1970).
20. E. C. ASHBY, R. BOONE. J. Am. Chem. Soc., 98, 5524 (1976).
21. K. E. WIEGUERS, S. G. SMITH. J. Am. Chem. Soc., 99, 1480
(1977).
22. K. E. WIEGUERS, S. G. SMITH. J. Org. Chem. 43, 1126, (1978).
23. M. LASPERAS, A. PEREZ-RUBALCABA et M. L. QUIROGA. Tetrahedron,
36, 3403, (1980).
24. "Purification of Laboratory Chemicals" PERRIN, Armego and
Perrin (1966).
25. K. BOWDEN, I. H. HEILBRON, E. R. H. JONES. J. Chem. Soc., 39,
(1946).
26. A. I. CREGER. J. Am. Chem. Soc., 92, 1398 (1970).

27. C. TEGNER. Acta Chem. Scan. 6, 782 (1952).
28. M. LASPERAS, R. PEREZ-OSSORIO, A. PEREZ-RUBALCABA y M. L. QUIROGA. An. Quim., en prensa.
29. E. J. COREY and M. CHAYKOVSKY. J. Am. Chem. Soc., 87, 1353 (1965).
30. M. TIFFENEAU et J. LEVY. Bull. Soc. Chim. Fr. 1738 (1931).
31. C. H. de PUY, G. F. MORRIS, J. S. SMITH and R. J. SMAT. J. Am. Chem. Soc., 87, 2421 (1965).
32. S. E. RUDOLPH, L. F. CHARBONNEAU and S. G. SMITH. J. Am. Chem. Soc., 95, 7083 (1973).
33. D. J. CRAM and F. A. ABD ELHAFEZ. J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).
34. W. E. MARSICO. Dissertation Abstracts, 23, 1928 (1962).
35. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO. An. Quim. 65, 791 (1969).

11

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

- Sobre los efectos polares en las reacciones de reducción con LiAlH_4 de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas.

1. El análisis teórico de la estereoselectividad encontrada en las reacciones de reducción con LiAlH_4 en Et_2O , a 30°C , de 1-aril-2,3,3-trimetil-1-butanonas - $96\% \pm 3\%$ del carbinol RR,SS - ha permitido seleccionar un único estado de transición competitivo, de tipo trigonal o parecido a reactivos.
2. La naturaleza del sustituyente en el resto 1-arilo (m- y p-) no ejerce un efecto estereodiferenciador sobre la reacción, aunque sí es determinante de la reactividad relativa de estos compuestos.
3. Se ha establecido una correlación lineal del tipo de Hammett - valores σ - ($\rho = 1,77$; $r = 0,988$), prácticamente idéntica a la determinada por Wieggers y Smith (5) en los procesos de reducción de arilmetilketonas por LiAlH_4 .
4. El hallazgo de esta correlación pone de manifiesto la validez de nuestro análisis teórico de la inducción asimétrica, que nos permite concluir que, para este sistema, solo es operativa una única vía de reacción. El bajo valor del ρ de Hammett, demuestra que el estado de transición correspondiente es parecido a reactivo; es decir, la aproximación de tipo trigonal utilizada en el análisis del curso estereoquímico del proceso, es coherente con el signi-

ficado físico del parámetro cinético.

- Sobre los efectos polares en las reacciones de condensación de organometálicos con compuestos carbonílicos α -quirales.

1. La presencia de un resto fenilo en el centro quiral de un compuesto carbonílico, es condición necesaria pero no suficiente para que pueda existir un control polar de la inducción asimétrica. Esto es así, al menos, mientras no existan otros sustituyentes heteroatómicos con un marcado efecto inductivo y/o coordinativo.
2. Si el análisis teórico de la estereoselectividad, efectuado sobre la base de un control estérico de la aproximación, permite seleccionar una vía de reacción en la que se desarrollen interacciones diferenciales de naturaleza estabilizante, (Ph-Nucleófilo)_{1,2anti}, el proceso puede conducirse experimentalmente hacia el predominio del carbinol diastereomérico que procede por dicha vía de ataque.
3. Las variables experimentales que optimizan la formación estereoselectiva de este carbinol son:
 - a) Mayor dureza del nucleófilo ($\text{PhLi} > \text{Ph}_2\text{Mg} > \text{PhMgBr}$).
 - b) Para las especies nucleófilas mas blandas, la elección de un disolvente con un elevado valor del $E_T[30]$.Por el contrario, las condiciones que determinan la formación estereoselectiva del carbinol diastereomérico que procede por la vía de ataque con un mínimo

desarrollo de factores estabilizantes de origen polar son:

- a) Nucleófilos blandos o muy covalentes.
- b) Disolventes con un bajo valor del parámetro $E_T[30]$.

Estas conclusiones que, a modo de hipótesis de trabajo, se han elaborado en la memoria, se han sometido a verificación en las síntesis altamente estereoselectivas de (SR,RS) y (SS,RR)-2,3-difenil-2-butanol y de (SR,RS) y (SS,RR)-2,3,4-trifenil-3-metil-2-butanol.

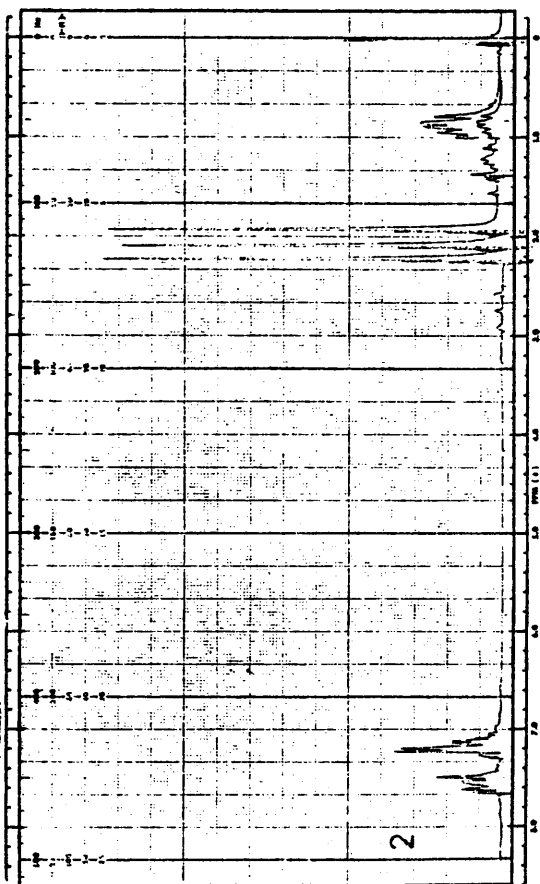
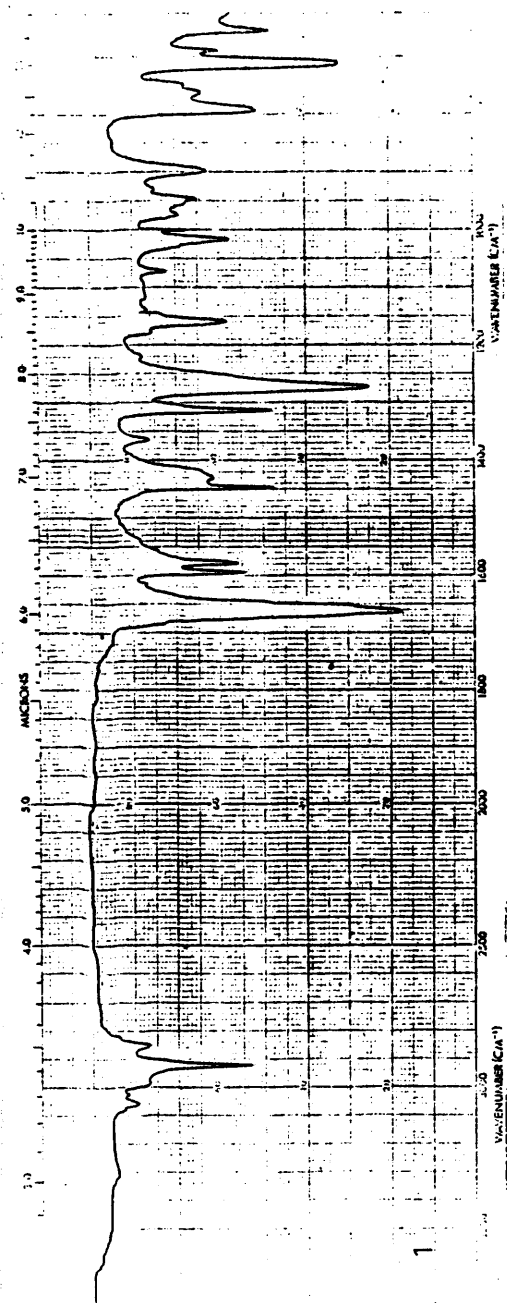
El logro de estos objetivos, justifica así el planteamiento teórico experimental de nuestra tesis.

216

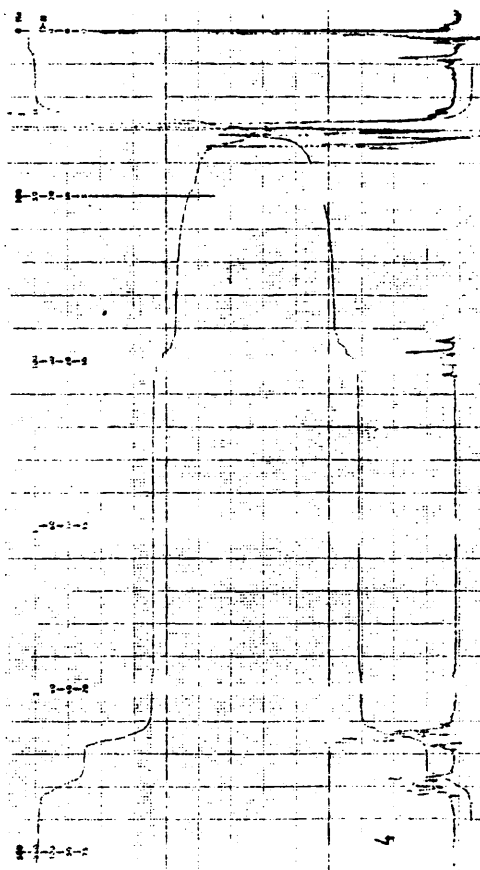
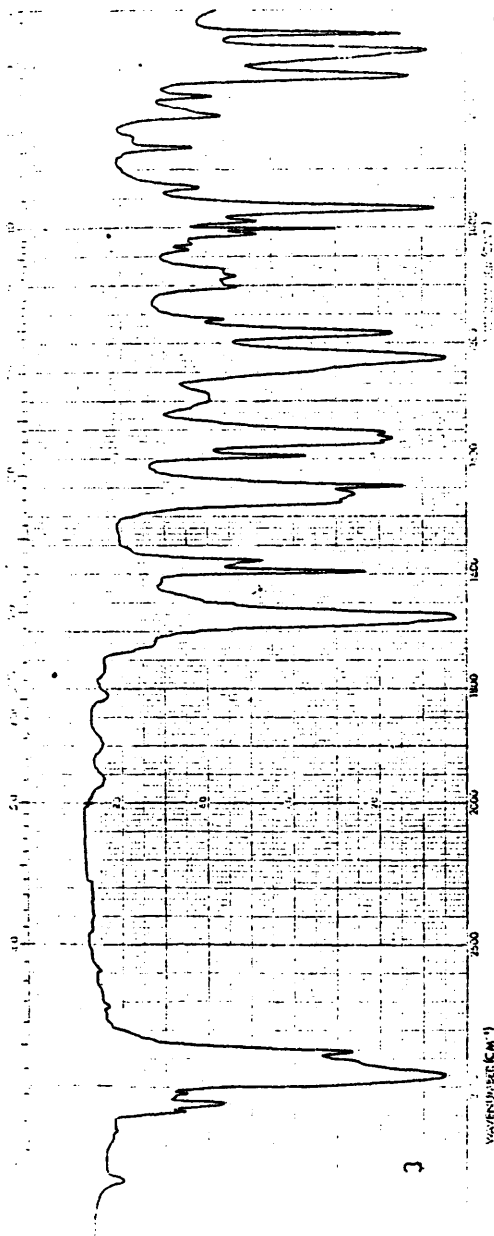
COLECCION DE ESPECTROS

278

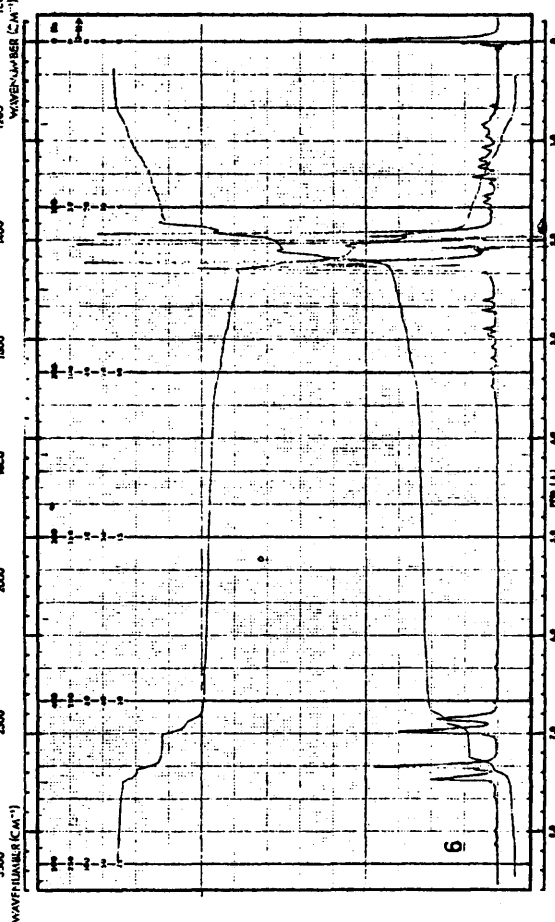
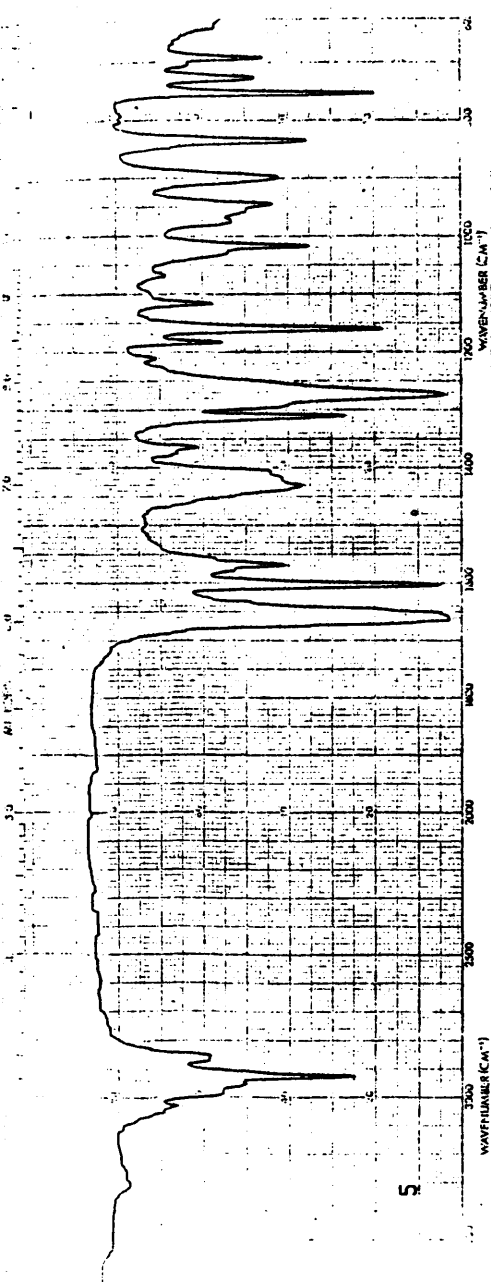
279

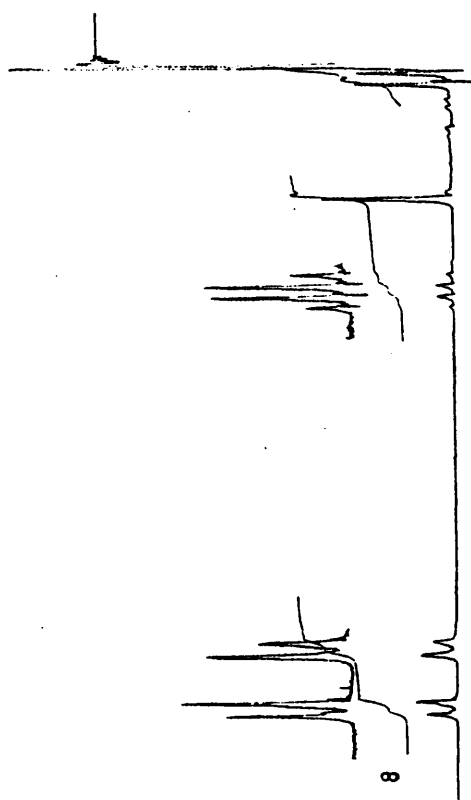
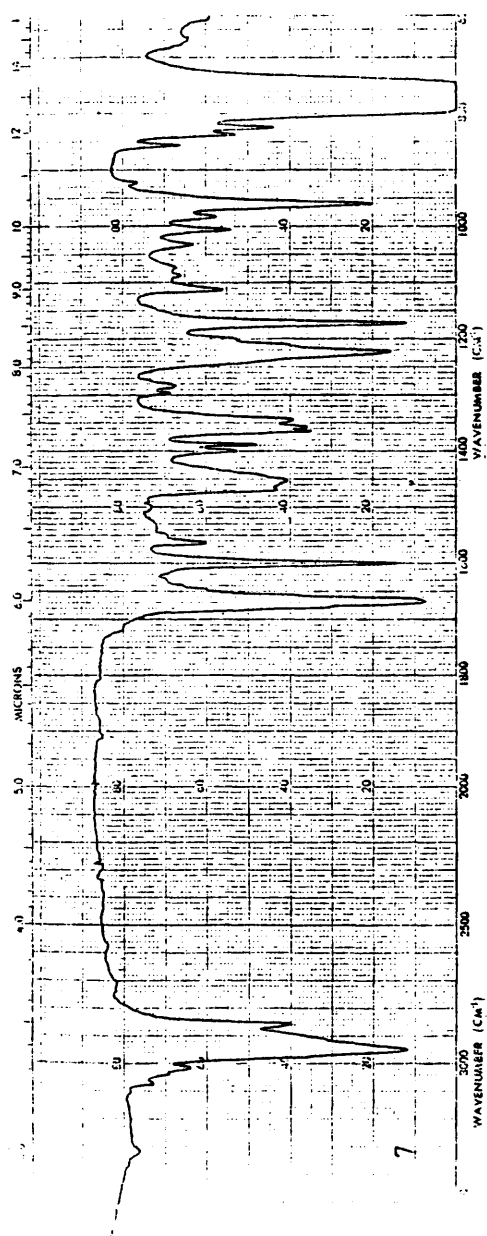


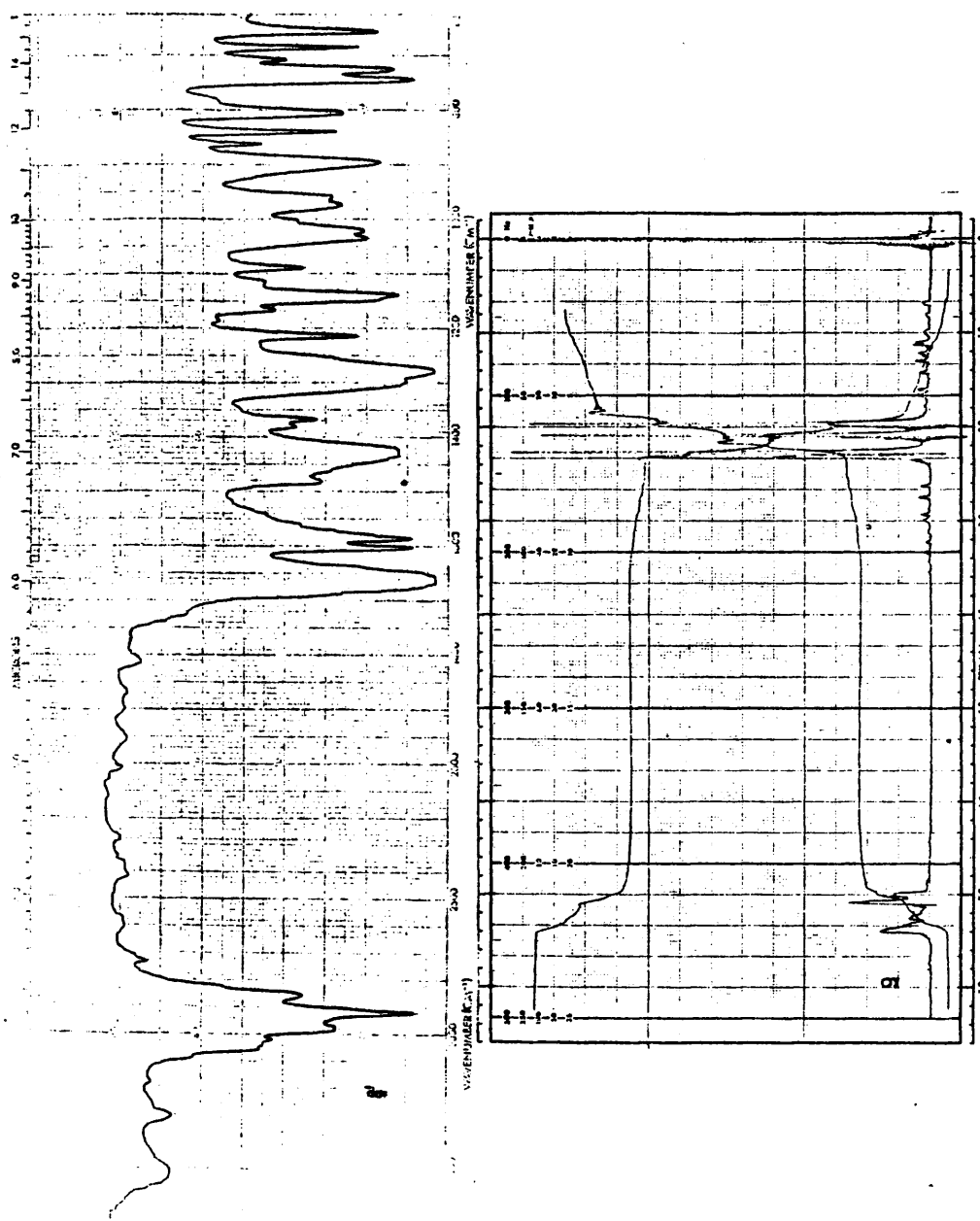
280



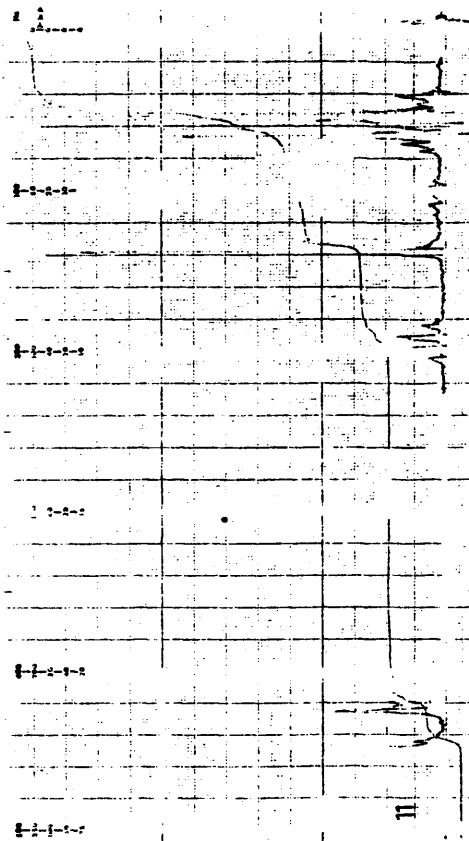
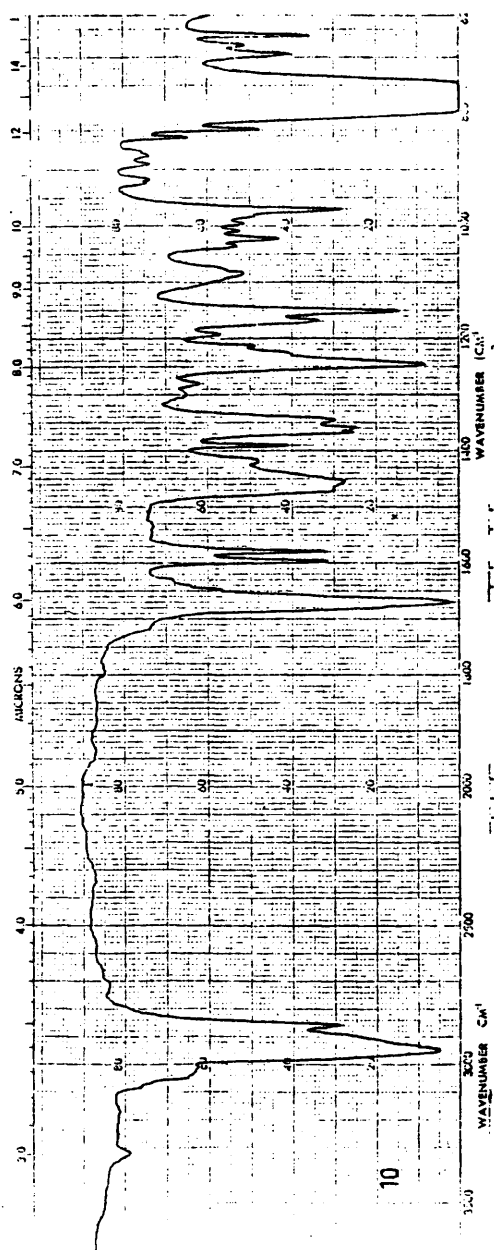
281



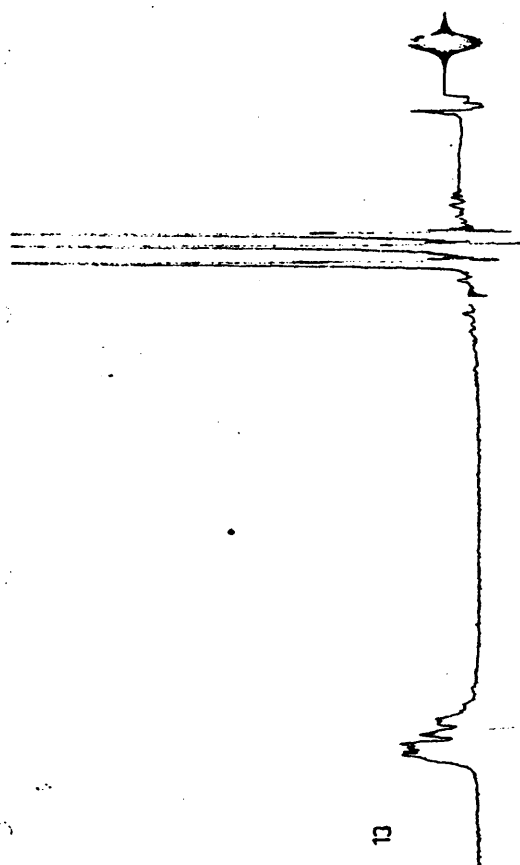
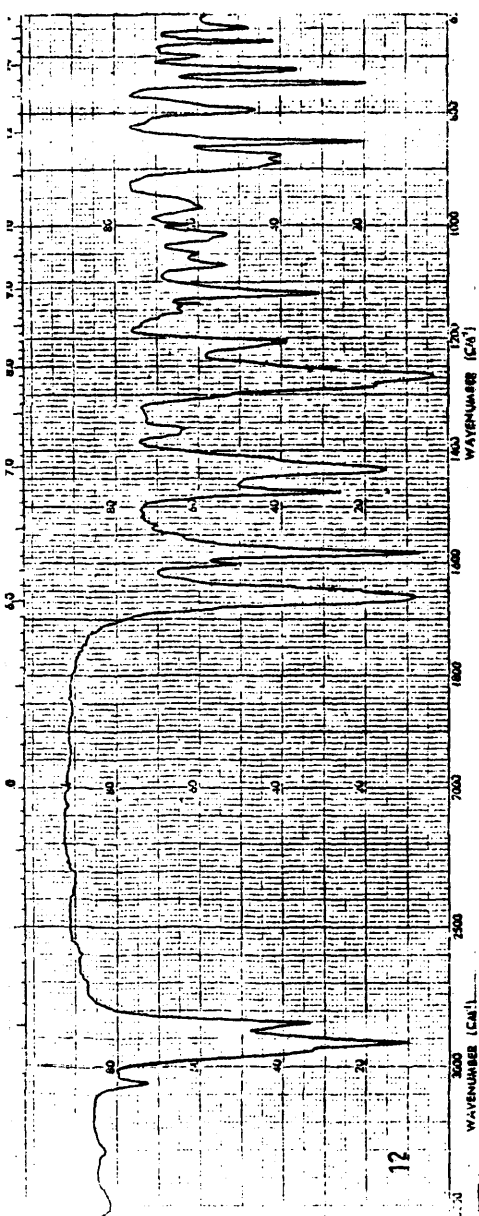


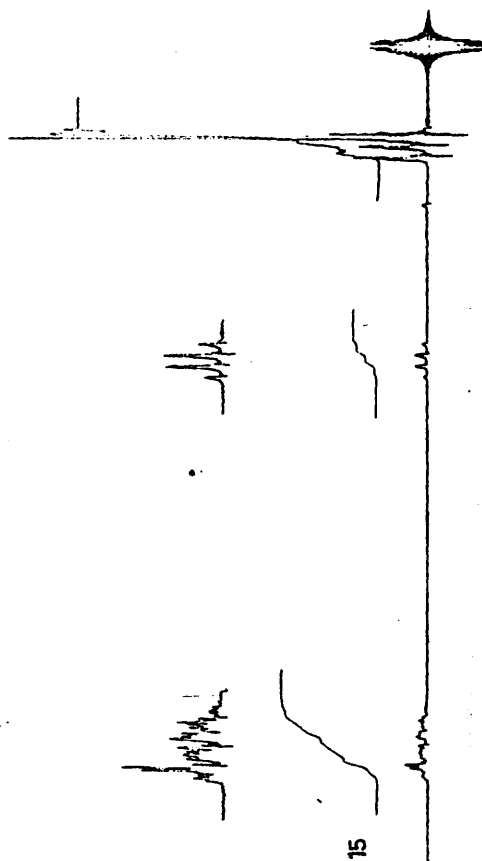
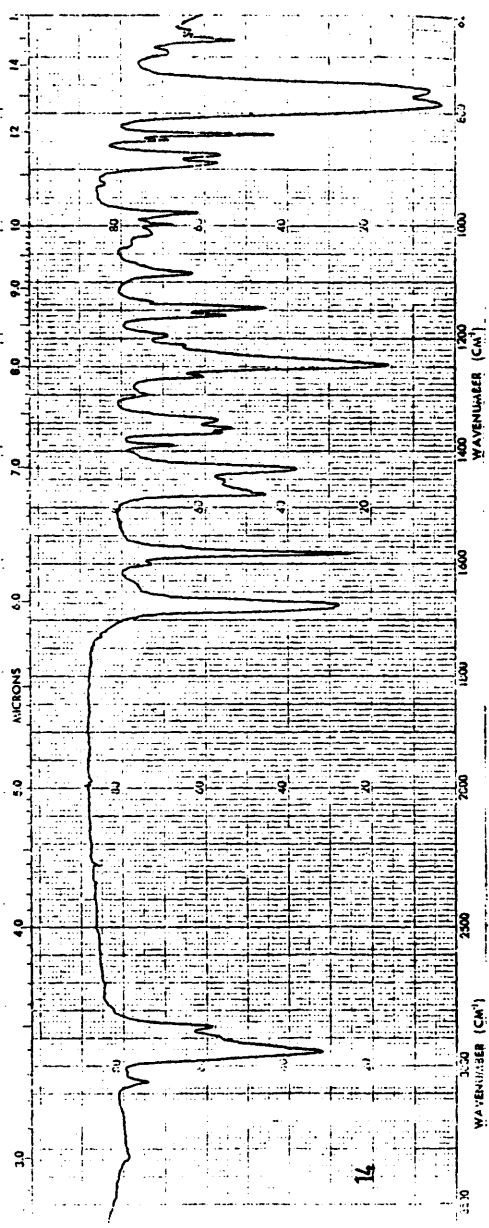


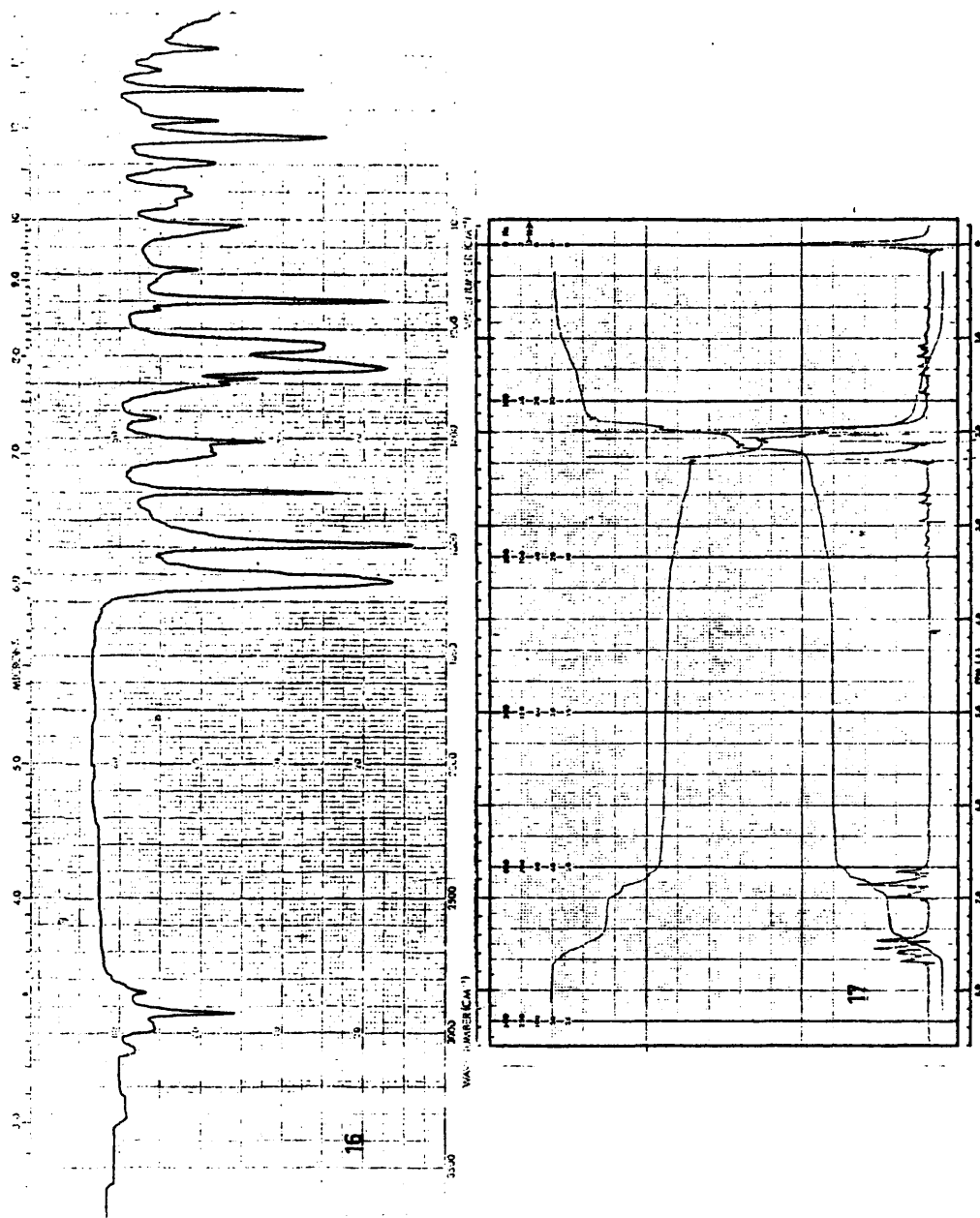
284

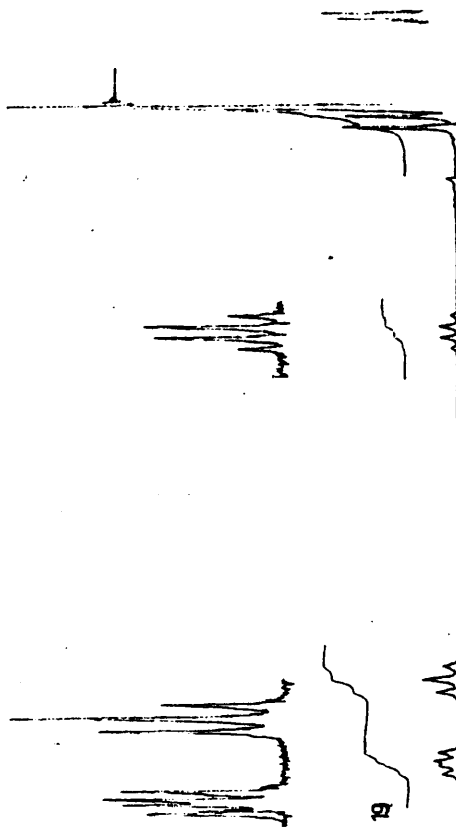
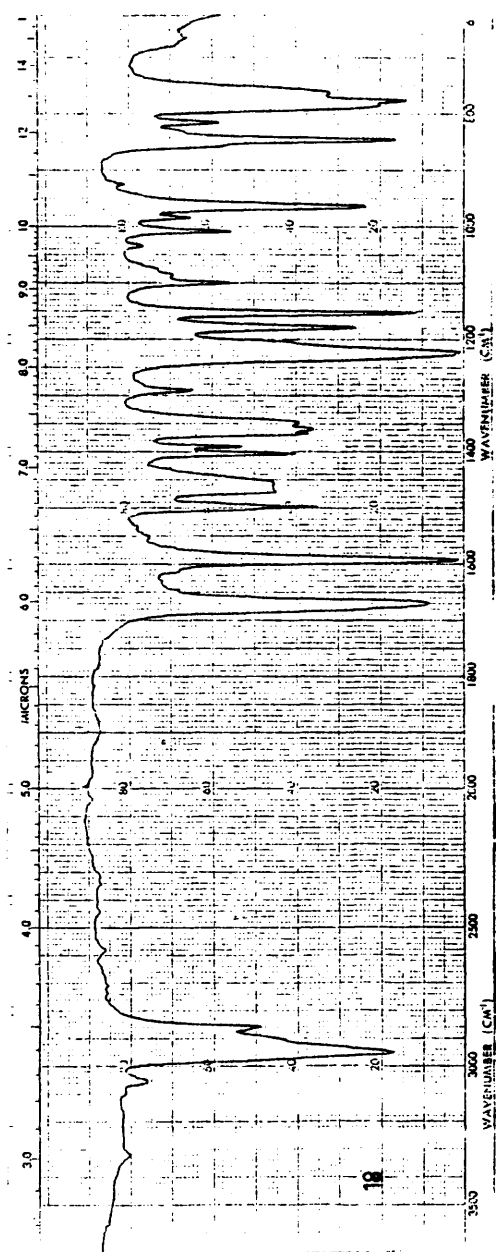


285

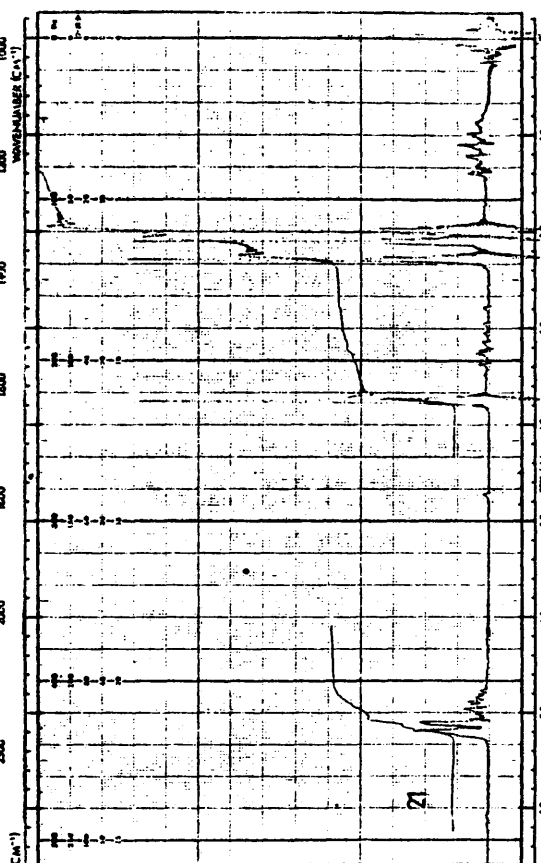
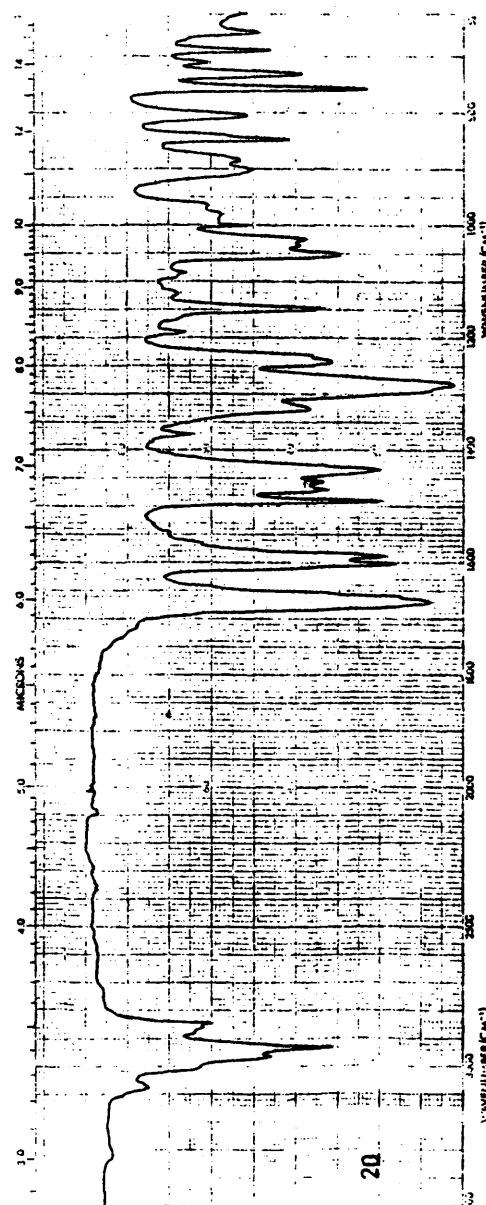




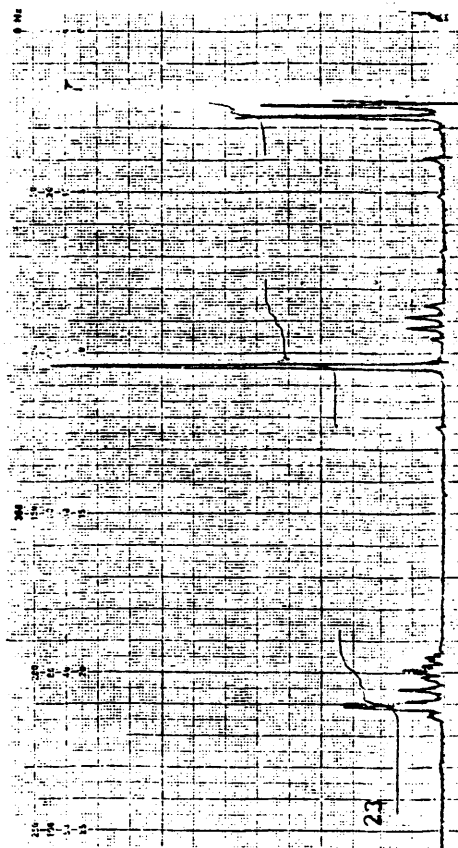
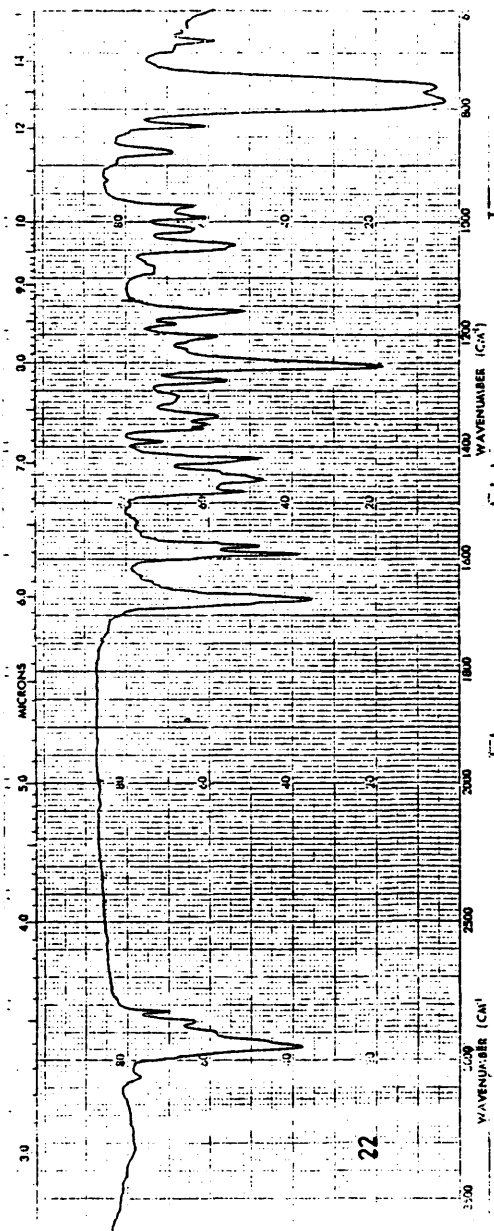


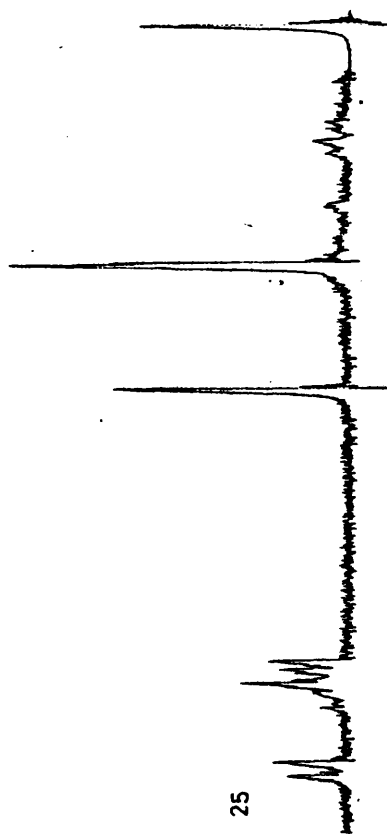
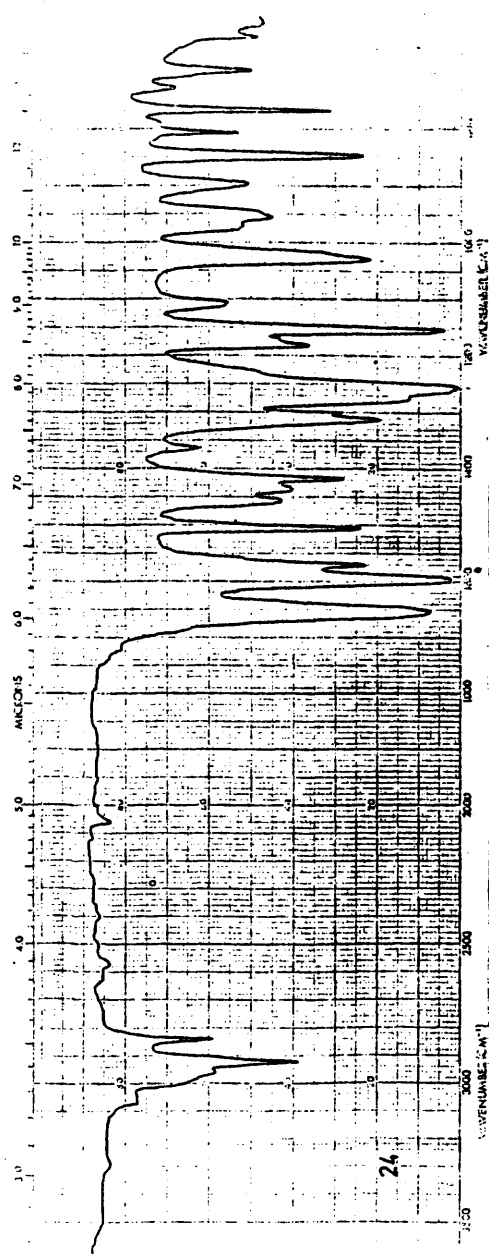


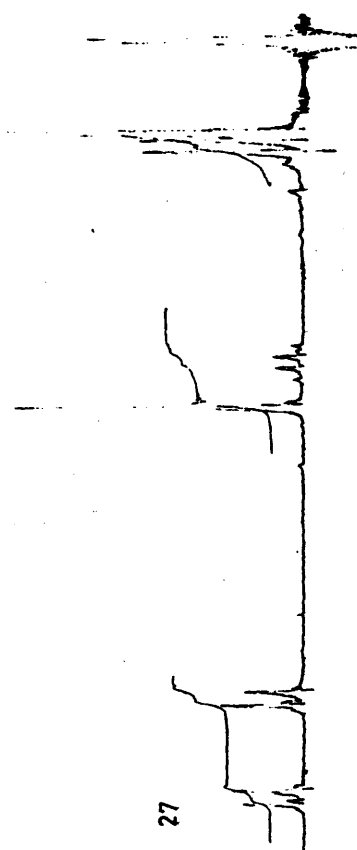
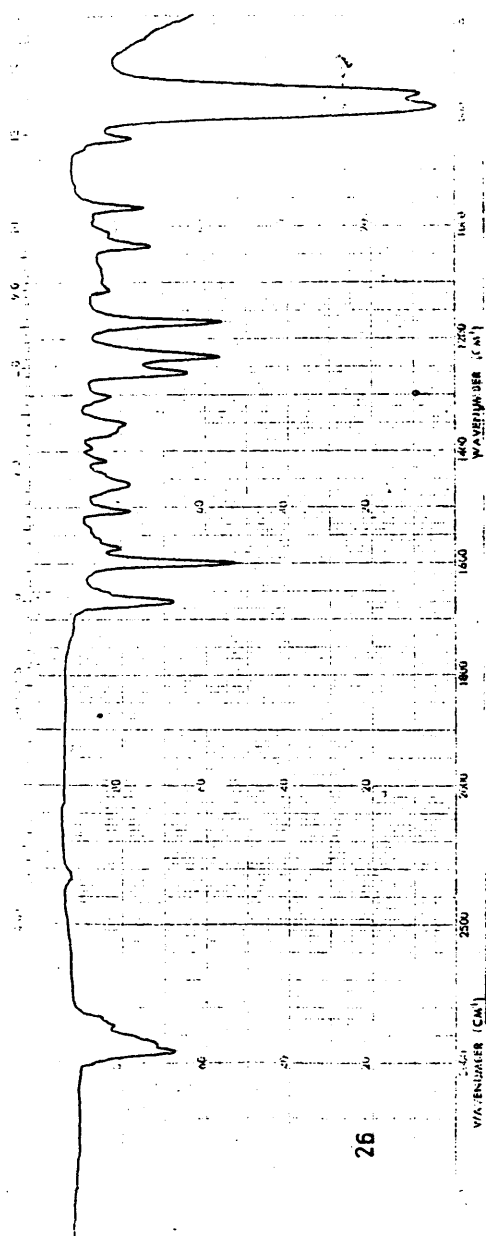
289



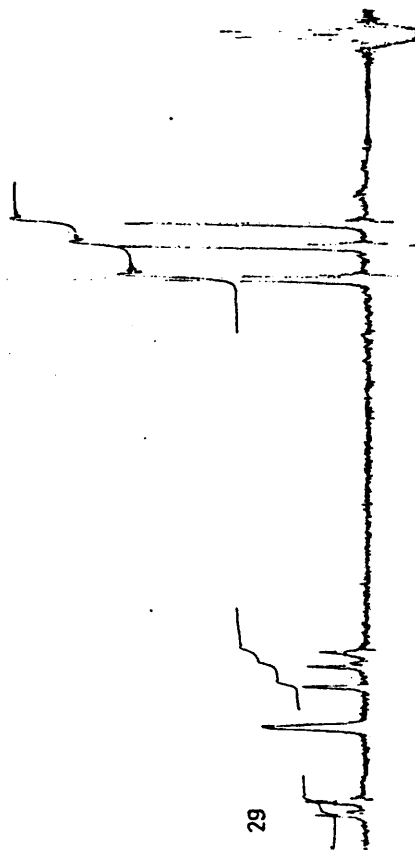
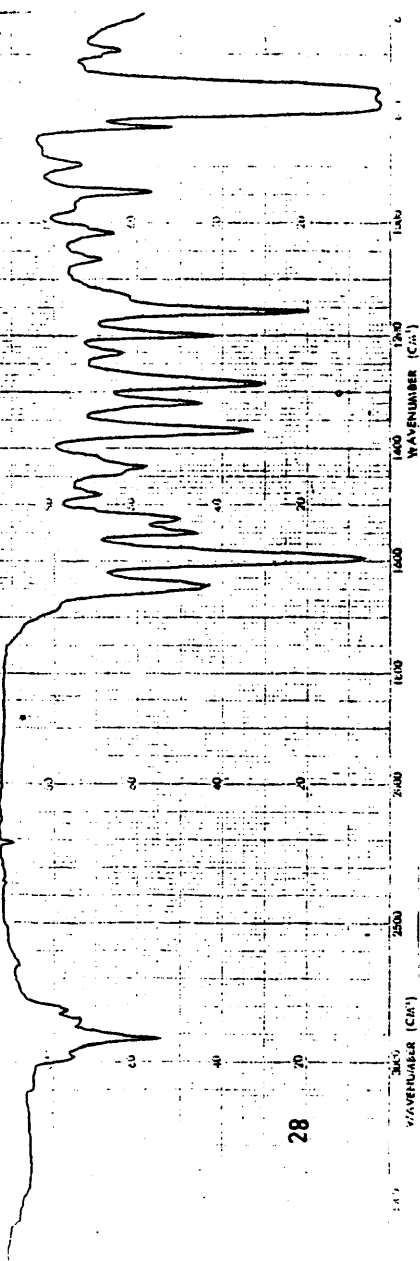
290



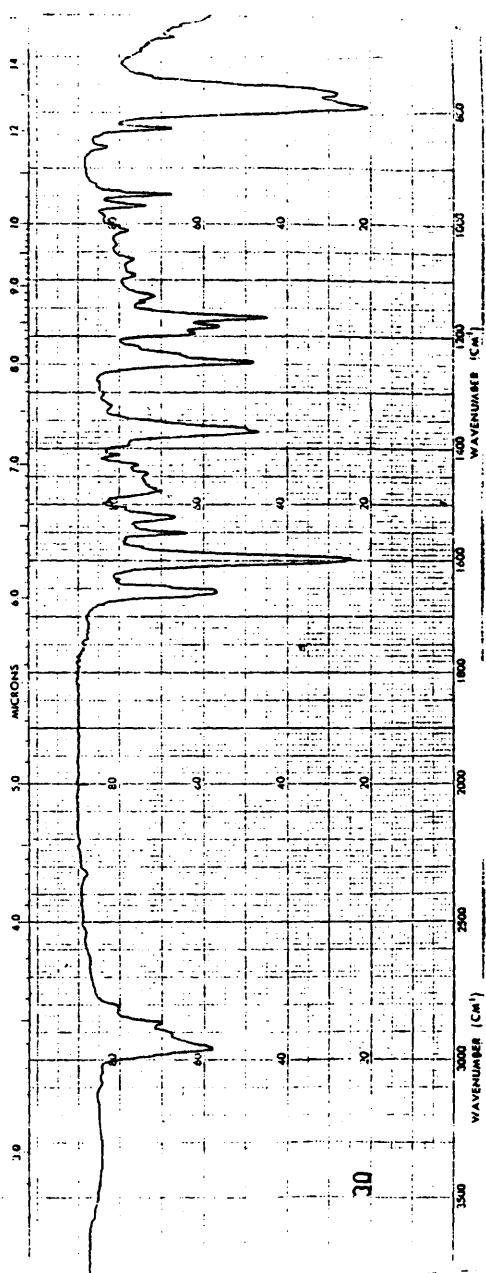




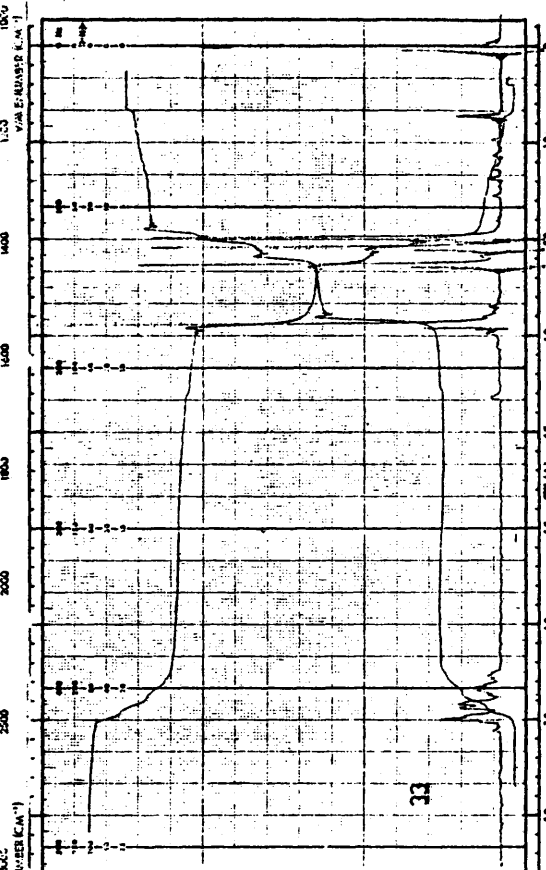
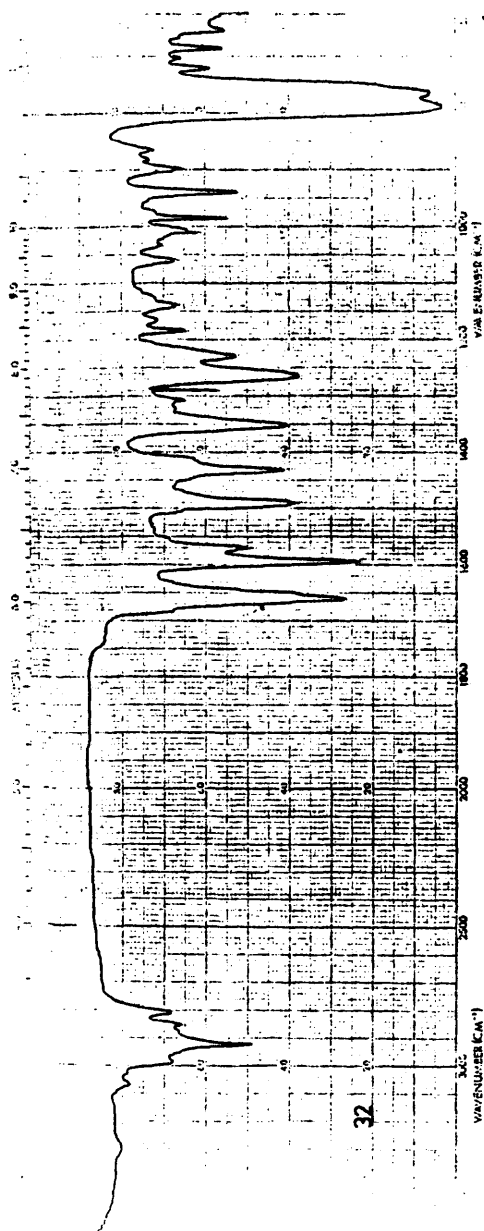
293

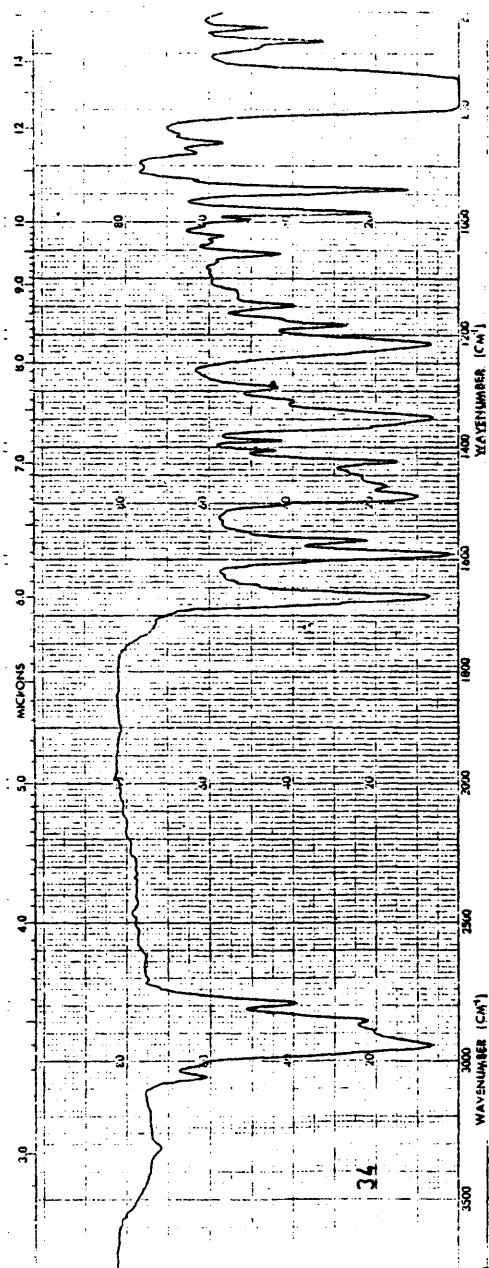


294

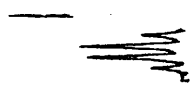


295

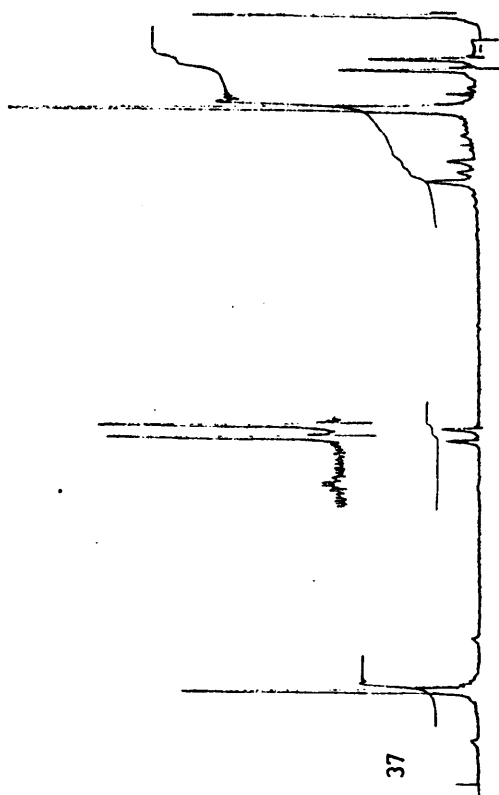
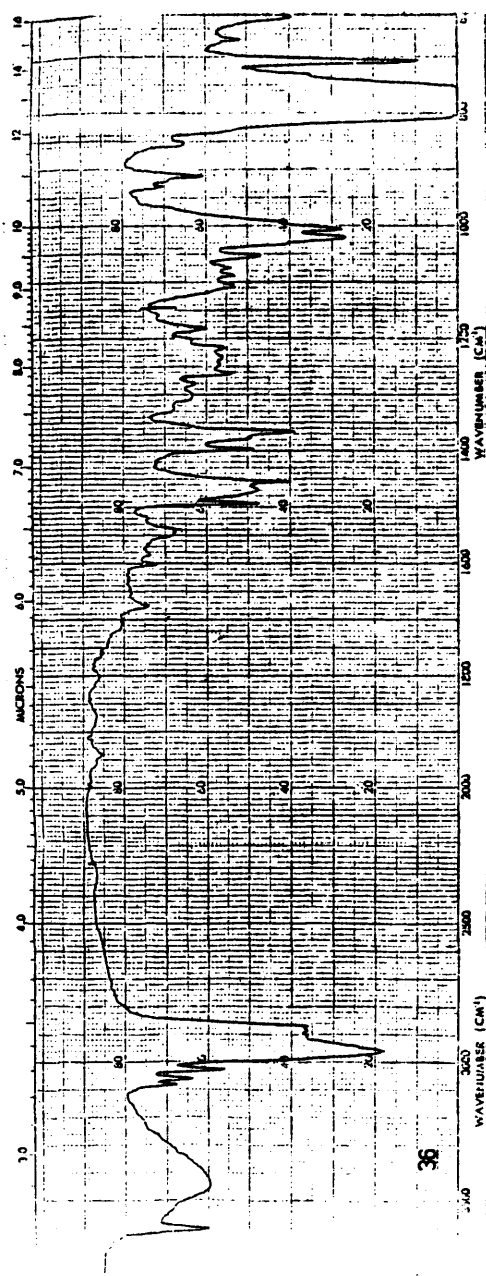




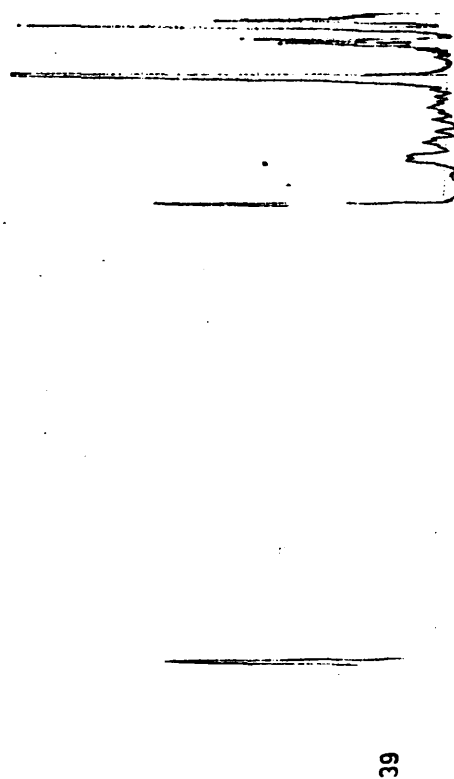
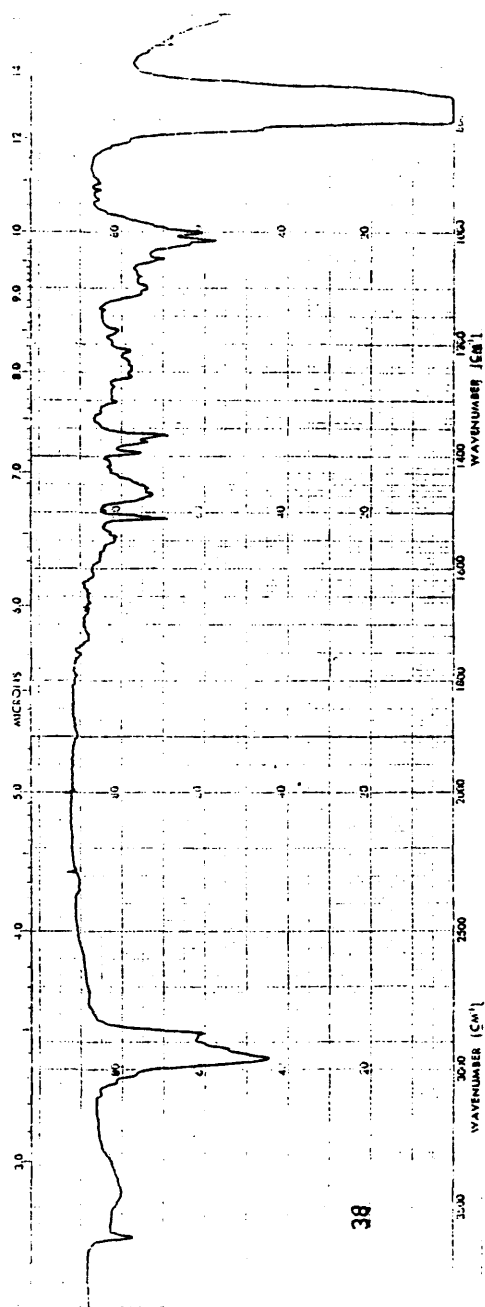
296



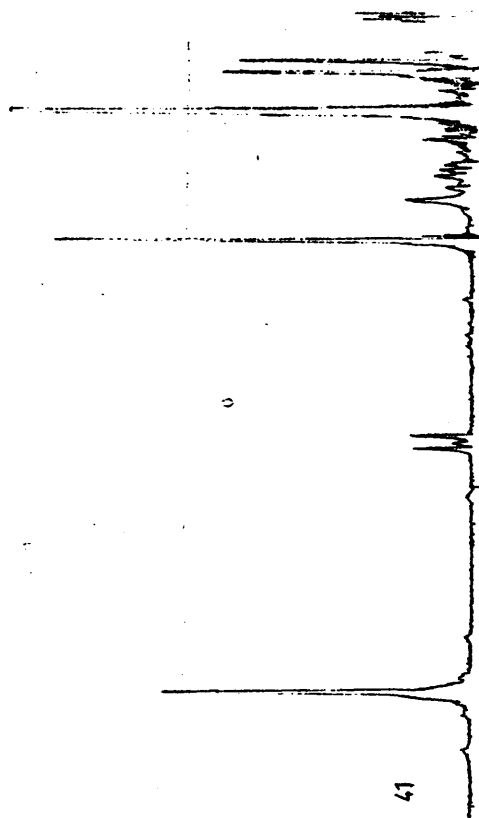
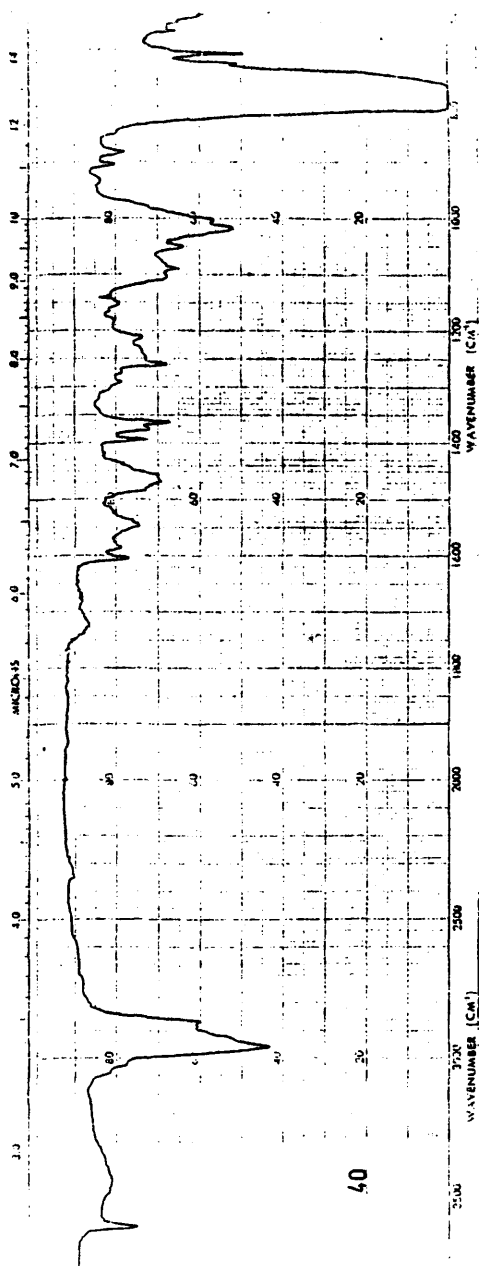
35

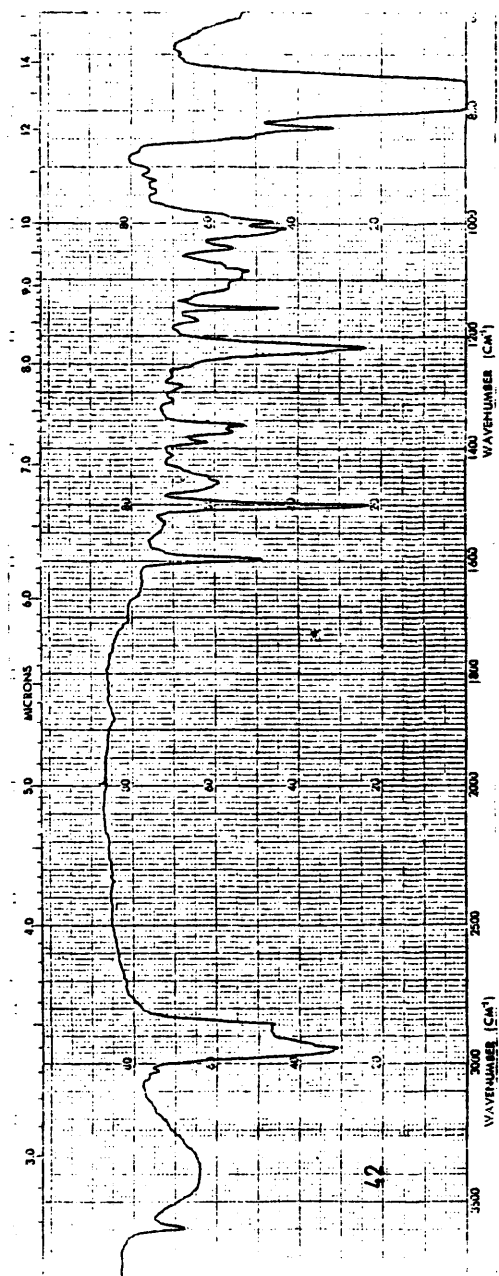


298

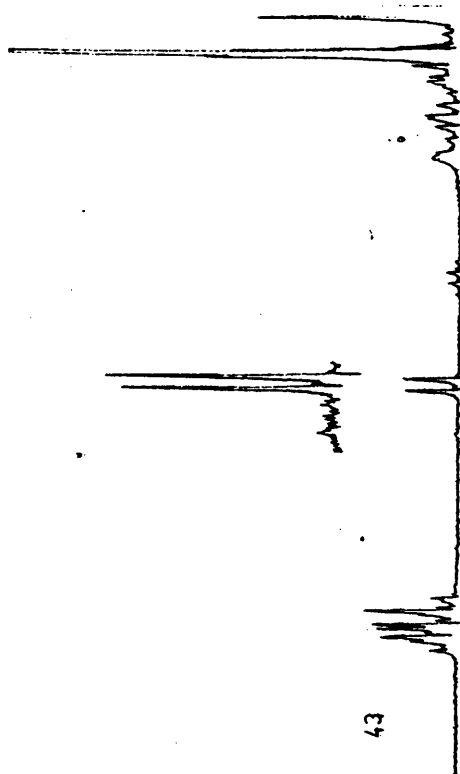


299

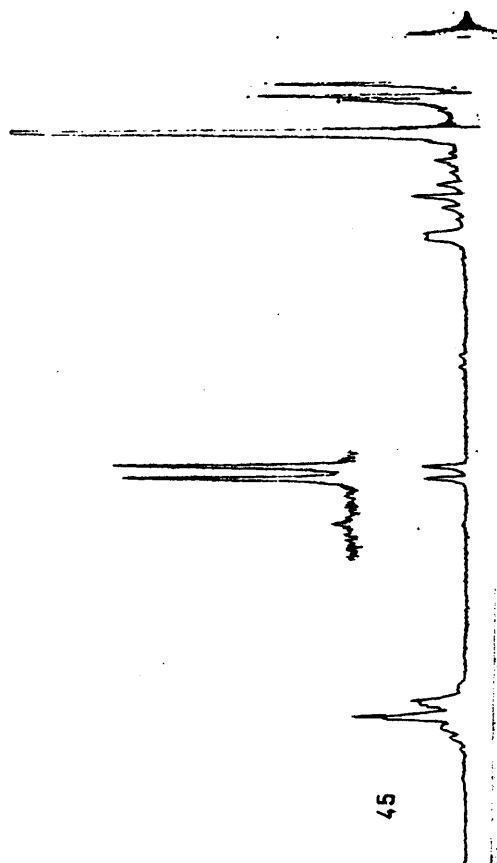
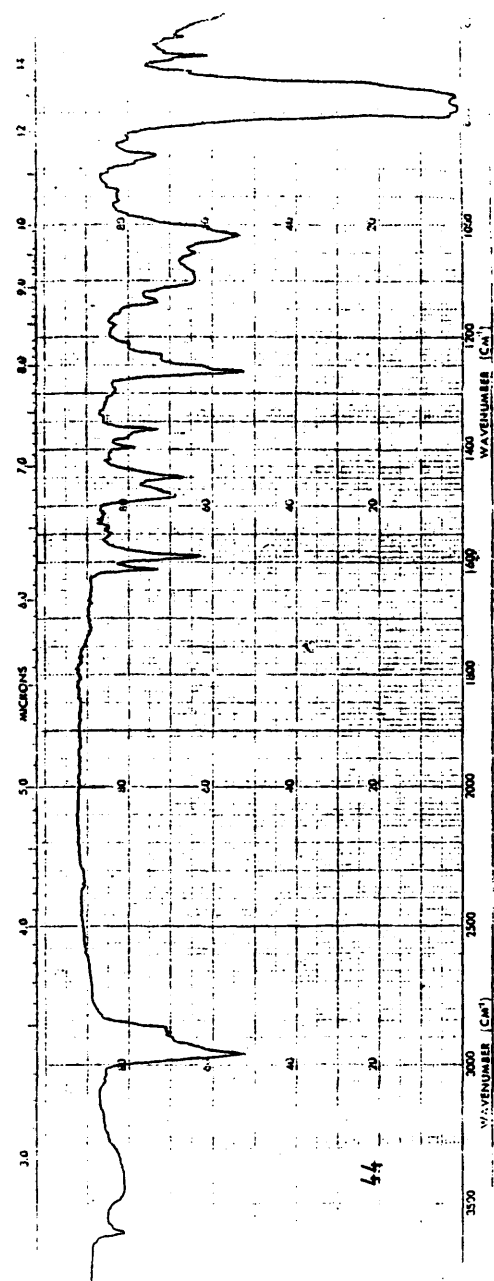


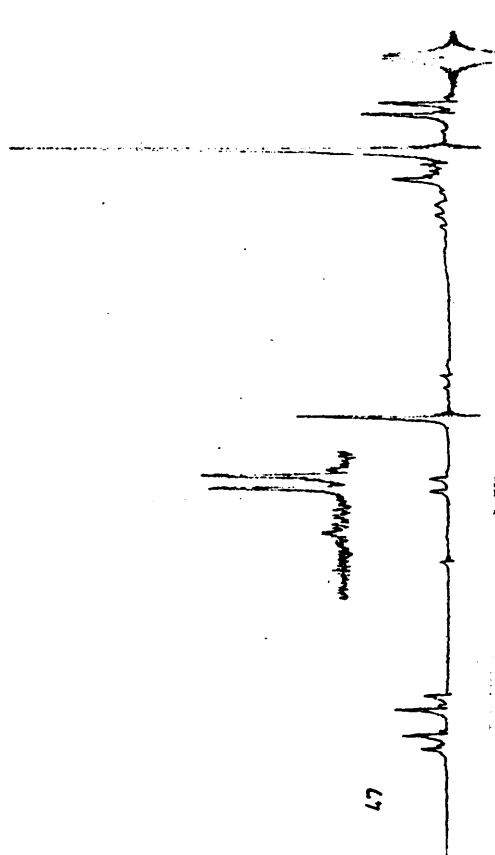
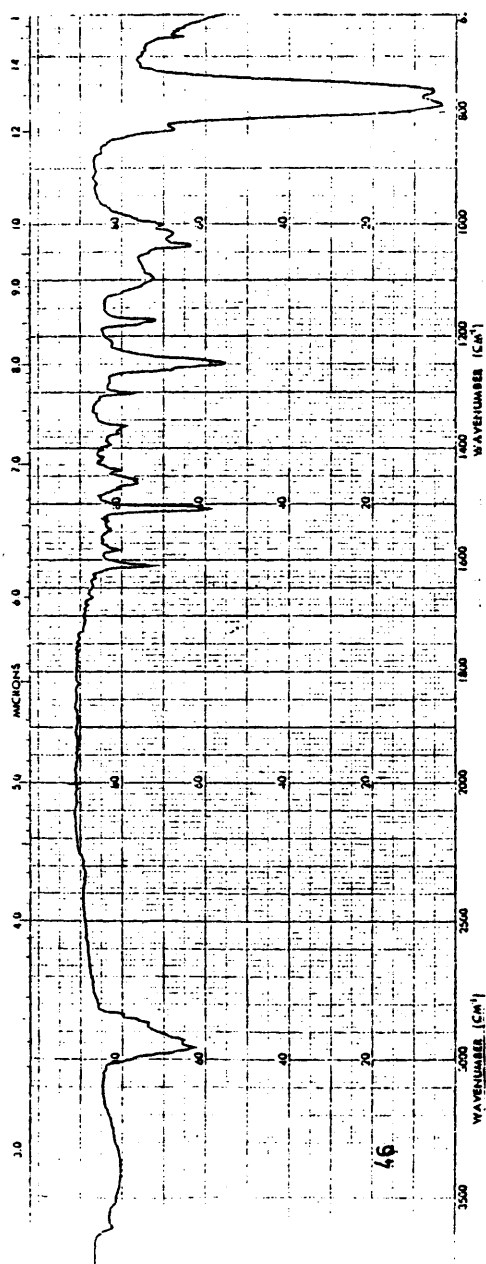


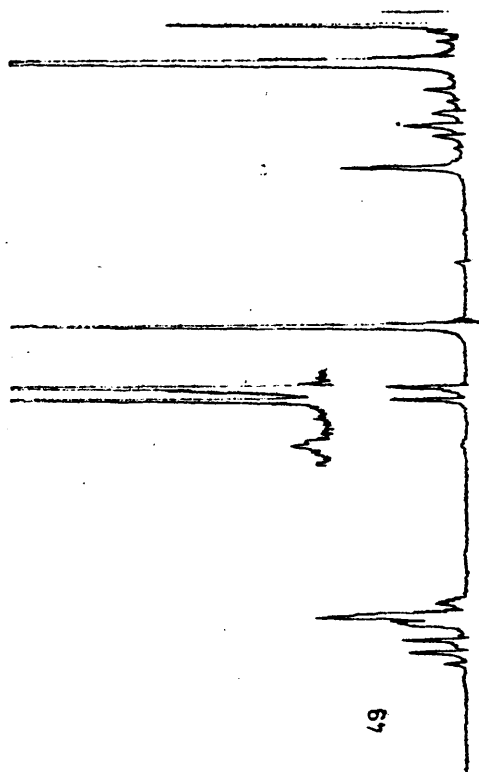
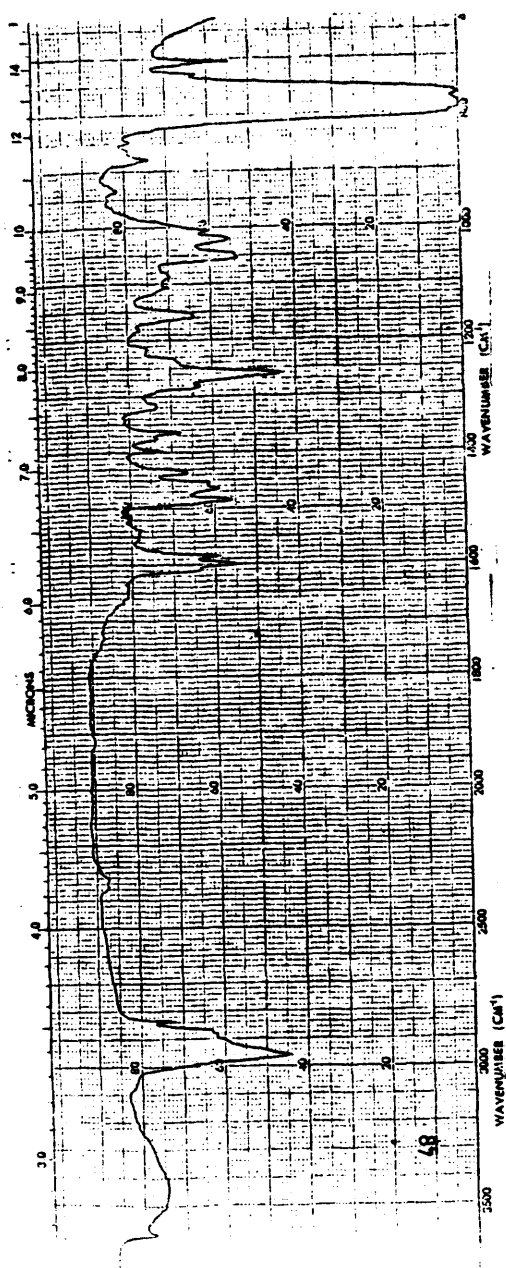
200

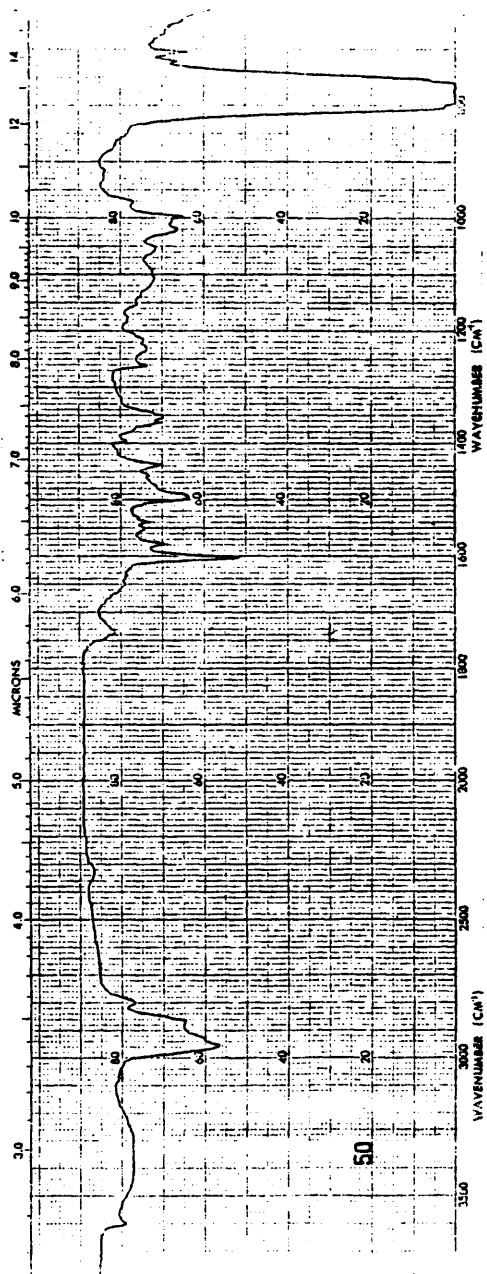


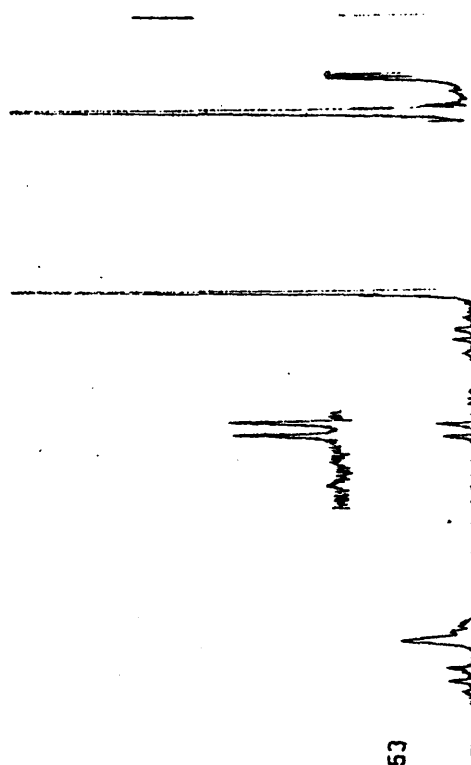
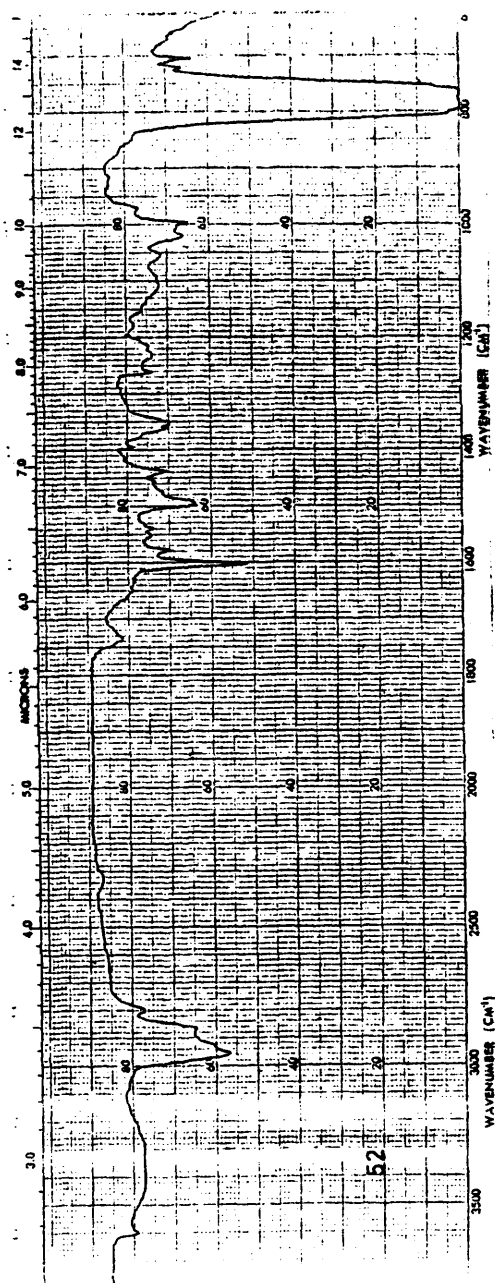
301



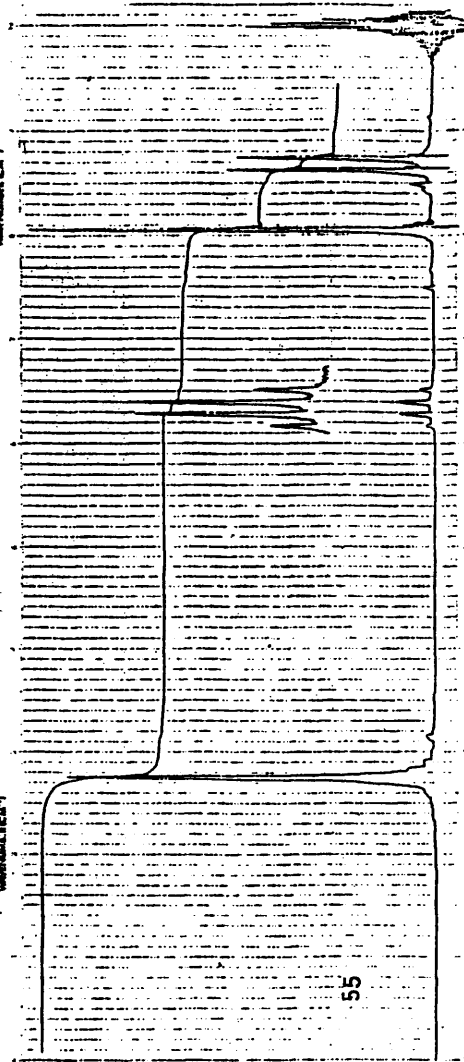
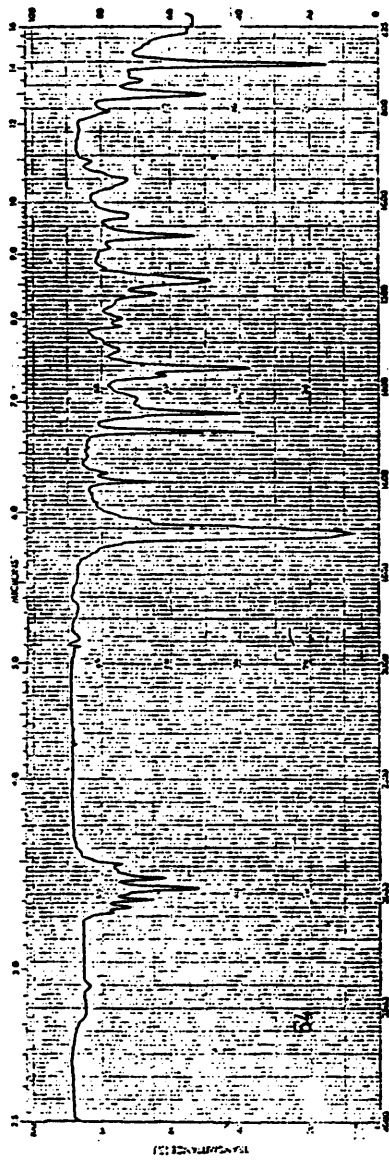




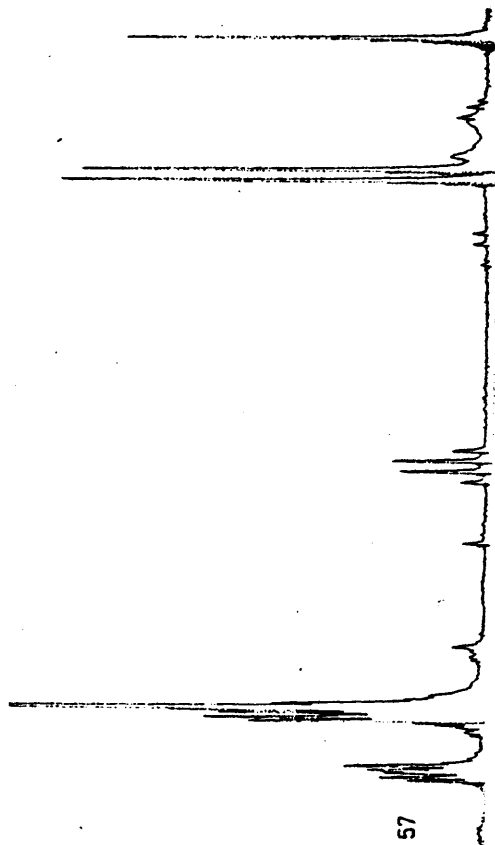
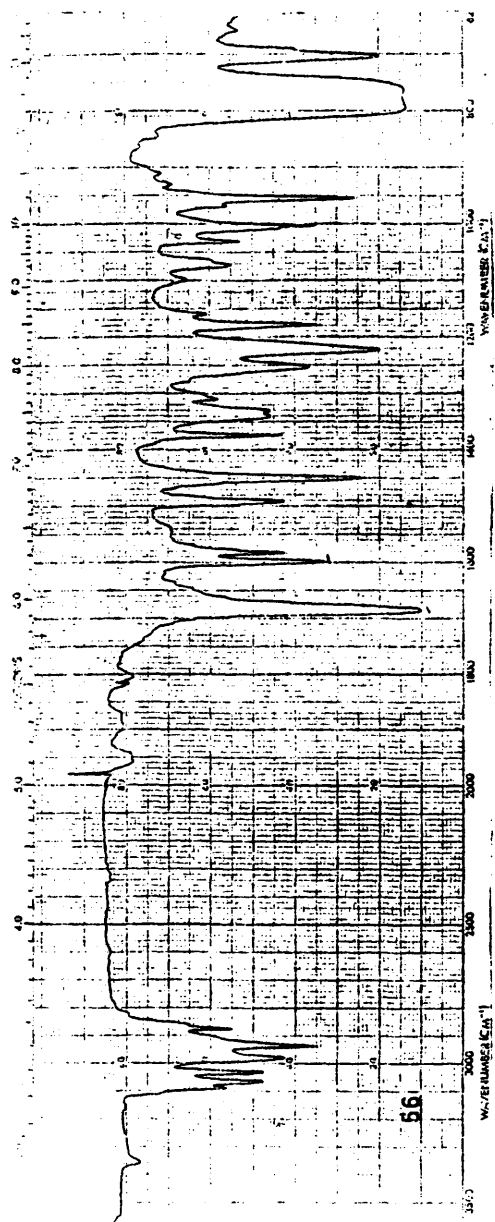


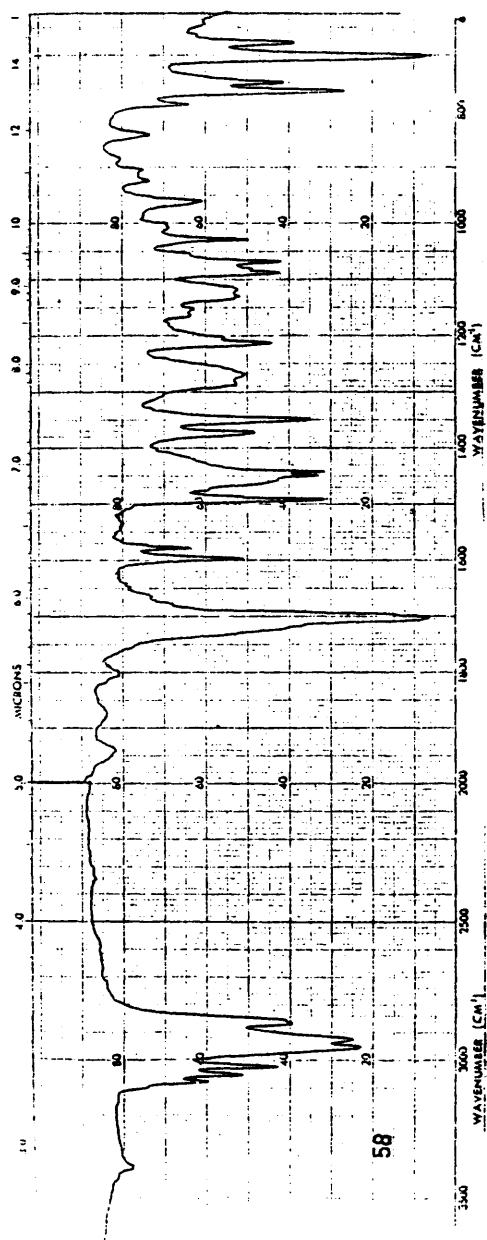


305

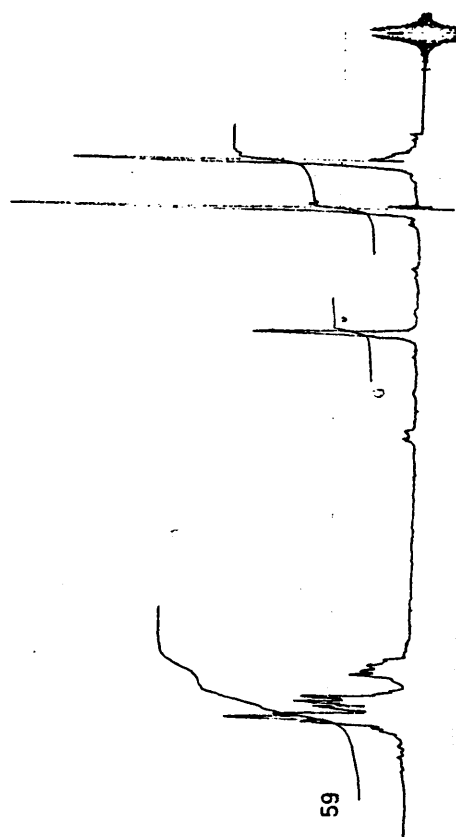


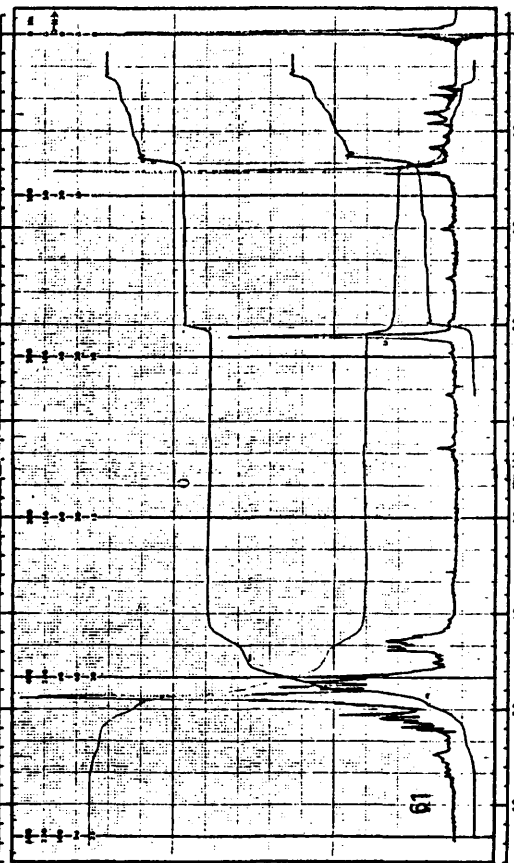
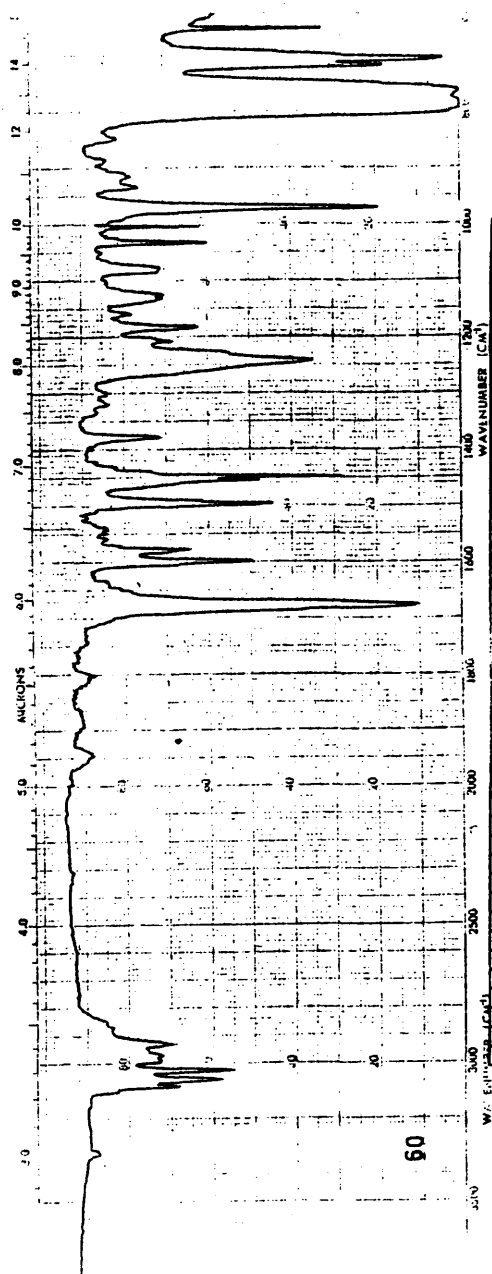
307

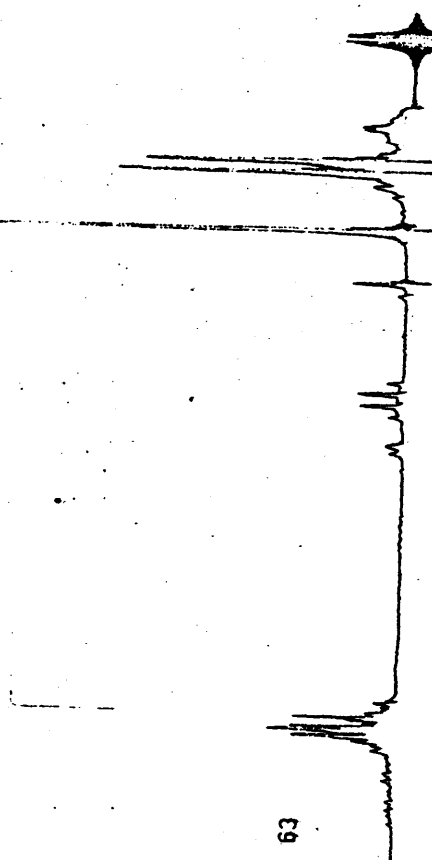
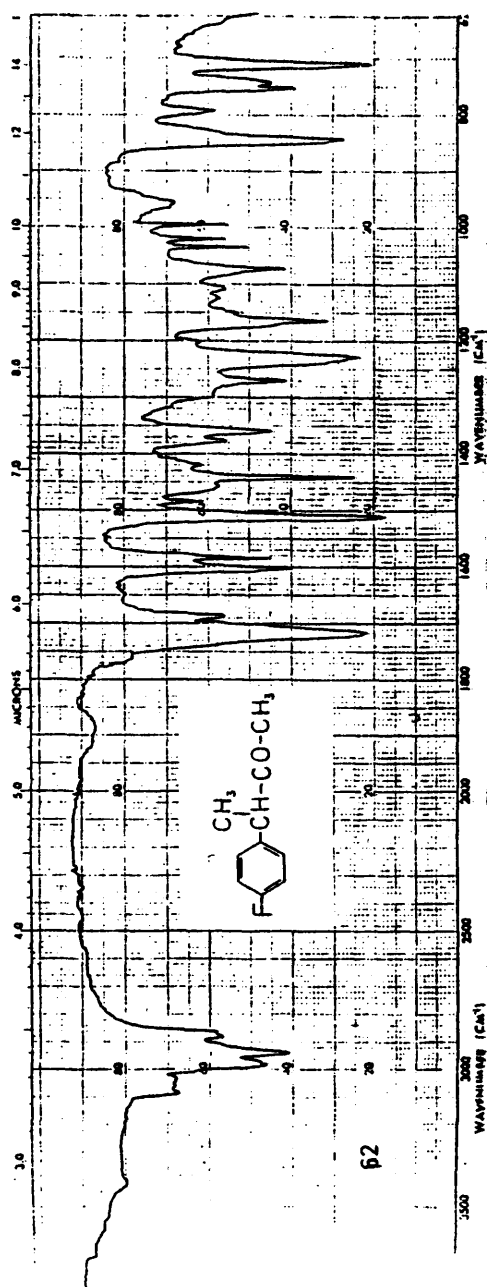


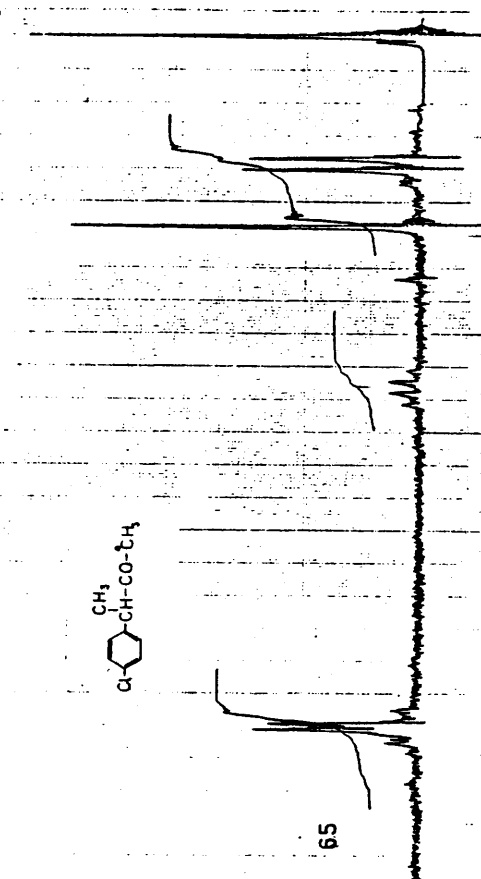
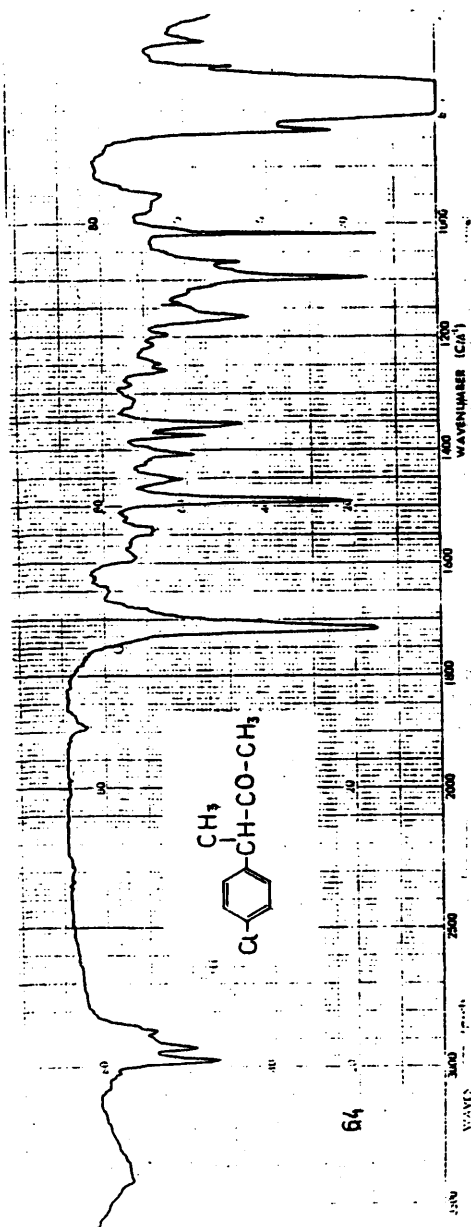


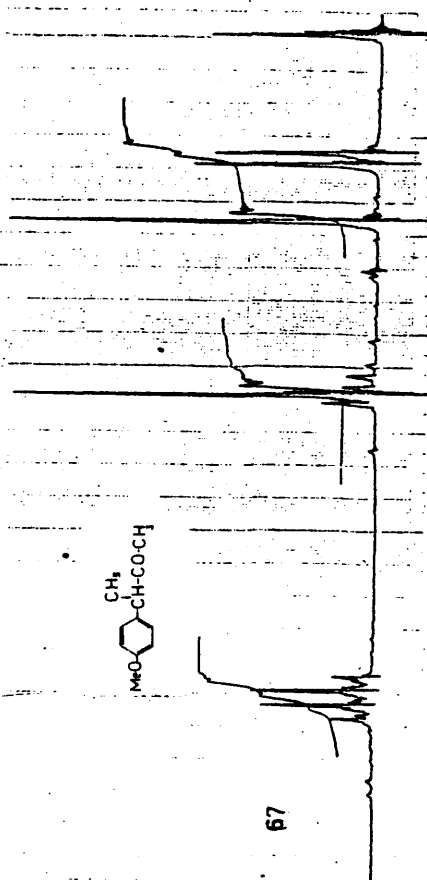
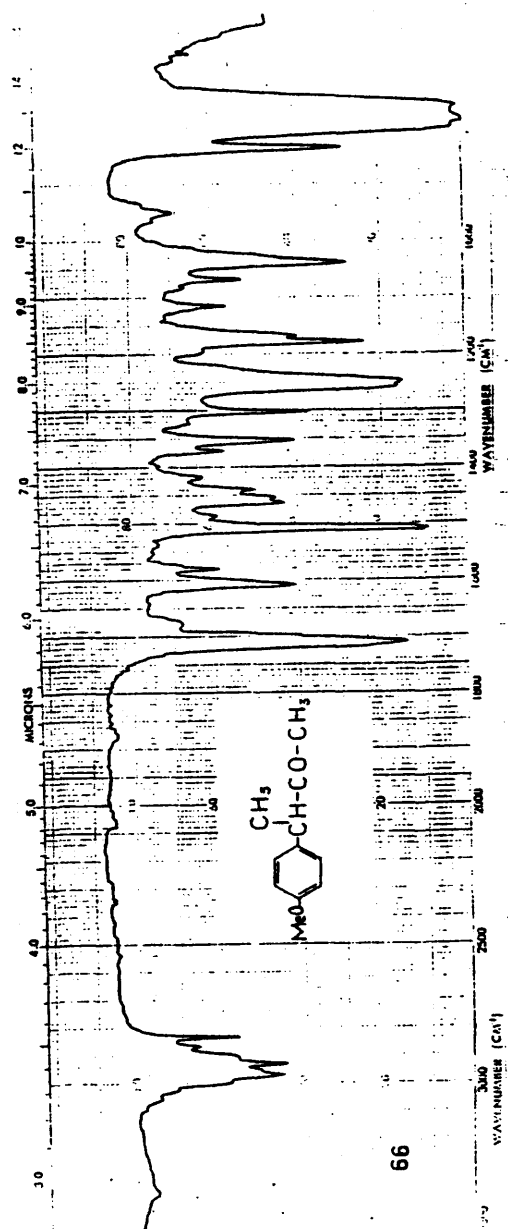
308











314

